

RIVM rapport 230041002/2004

**Risicoschatting voor Down syndroom en
neuraalbuisdefecten door analyse van triple
test parameters in maternaal serum 1999-2002**

PCJI Schielen, LH Elvers, JG Loeber

Contact: PCJI Schielen
Laboratorium voor infectiediagnostiek
en perinatale 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/230041,
Down syndroom

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

Abstract

Risk estimation for Down's syndrome and neural tube defects by analysis of triple test parameters in maternal serum 1999-2002

Here we describe a survey of over 14,000 triple test requests to estimate risks for Down syndrome and neural tube defect (NTD) pregnancies. Requests were assembled between 1999 and 2002 from all the provinces in the Netherlands except Groningen, Friesland and Drenthe. The survey was carried out on order of the Health Care Inspectorate of the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport. Pregnancies were classified as either normal singleton pregnancies or special (e.g. diabetic, twin) pregnancies. Experimental data for the triple test (alpha fetoprotein, unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin) for singleton normal pregnancies have been taken up in this report on the survey, with special reference to the age distribution of the population under investigation. The median values of the triple test parameters in Down's syndrome or neural tube defect pregnancies are noted, along with the detection rate (DR) and false positive rate (FPR) of the triple test, using reported data on the outcome of pregnancies. Special attention has been paid to such factors as the time a sample is in transport and the gestational age at which a blood sample is taken. The values of the triple test parameters in twin and diabetic pregnancies, and reports on individual cases of Down syndrome, neural tube defects and trisomy 18 are addressed in more detail here.

The number of triple tests rose slightly in 2001 and 2002 to about 3700 annually. No significant changes were found in the categories of requestors (e.g. hospital vs. obstetricians), regional distribution and the median age at which women applied for a triple test.

The distribution of multiple-of-the-median values for the triple test parameters were found within the demands of the triple test risk estimation. A report on the outcome of the pregnancy was received for 79% of all the triple tests in 1999 and for 84% of the tests in 2000 up to March 2001. Based on these data, the DR for Down syndrome was 90% for a 15.6% FPR in 1999 and 80% for a 15.6% FPR in 2000 up to March 2001. The DR for NTD was 50% for a 0.8% FPR in 1999 and 0 % for a 1.2% FPR in 2000 up to March 2001 (however, in both periods only 2 NTD pregnancies were reported). These specifications meet or exceed minimum demands for detection and false positive rates, as estimated from the age distribution of the pregnant women, except for the detection rate of NTD, which turned out lower than expected.

Keywords:

triple test, Down's syndrome, neural tube defects, Edwards syndrome, risk estimation.

Rapport in het kort

Risicoschatting voor Down syndroom en neuraalbuisdefecten door analyse van triple test parameters in maternaal serum 1999-2002

Tussen 1999 en 2002 zijn in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) ongeveer 14000 zogenaamde triple testen uitgevoerd voor de bepaling van het risico op een zwangerschap van een kind met Down syndroom of een neuraalbuisdefect (NBD). Dit rapport geeft een overzicht van de kengetallen van dit programma, zoals de herkomst van de aanvragen, de uitkomsten van de experimentele bepalingen, en de epidemiologische evaluatie van de effectiviteit van het programma aan de hand van de teruggerapporteerde uitkomst van de zwangerschappen.

In de verslagperiode steeg het aantal aanvragen van ca. 3100 (1997-1999) tot circa 3700 per jaar. Met betrekking tot regionale herkomst, aanvragercategorie en leeftijdsverdeling van de populatie zwangeren waren er geen in het oog springende veranderingen.

Gedurende de verslagperiode voldeden de triple test parameters (alfafoetoproteïne, ongeconjugerd oestriol en humaan choriongonadotropine) aan de statistische eisen (log-normaliteit en afwijking) die de triple test risicoschatting verlangt.

In 1999 werd van 79% en in 2000-maart 2001 van 84% van alle aanvragen een rapportage van de uitkomst van de zwangerschap ontvangen. In 1999 werd met de triple test 90% van alle Down syndroom zwangerschappen gevonden en in de periode 2000-maart 2001 80%, bij een percentage (onterechte) 'hoog risico' uitslagen van in beide periodes 15,6%. Van de NBD zwangerschappen werd in 1999 één van de twee ontdekt en in 2000-2001 géén van de twee. Het percentage onterecht 'hoog risico' uitslagen voor NBD was respectievelijk 0,8 en 1,2%. Samengevat voldoen deze kengetallen aan modelmatig vastgestelde minimumeisen voor de triple test, met uitzondering van het detectiepercentage voor NBD.

Verder wordt in dit rapport beschreven dat de meeste triple testen worden uitgevoerd bij een zwangerschapsduur tussen de 15 en 16 weken, dat de schatting van de zwangerschapsduur (een belangrijk gegeven bij de bepaling van het risico) redelijk betrouwbaar is, en dat de meeste monsters minder dan drie dagen in transport zijn tussen bloedafname en ons laboratorium.

Nader onderzoek van triple testen uitgevoerd bij zwangeren met suikerziekte en bij tweelingzwangerschappen leert dat de in de literatuur beschreven wijzigingen in de mediane normaalwaarden van de triple test parameters ook in deze studie gevonden worden.

Dit rapport bevat voor het eerst een presentatie van de risicoschattingsparameters van de triple test van individuele Down syndroom-, Edwards syndroom- en NBD-zwangerschappen.

Trefwoorden:

triple test, Down syndroom, neuraalbuisdefecten, Edwards syndroom, risicoschatting.

Voorwoord

Dit rapport is een verantwoording en een overzicht van de resultaten van 3 jaar triple test onderzoek (1999-2002) voor Down syndroom en neuraalbuisdefecten bij het RIVM. Het is het vierde in een reeks (Hagenaars et al., 1995, 1996, Schielen et al., 2002).

Het zoveel mogelijk achterhalen van de uitkomst van de zwangerschappen waarvoor een triple test is uitgevoerd is arbeidsintensief en tijdrovend. Dat maakt dat dit soort rapporten een bijzondere opbouw heeft. De volledige epidemiologische analyse ijlt qua periode na bij de evaluatie waarvoor alleen de analyseresultaten van de test noodzakelijk zijn. In dit rapport is die opbouw niet anders.

Waar in het vorige rapport slechts een deel van de resultaten van 1999 werd gerapporteerd, is in dit rapport de volledige rapportage van 1999 opgenomen. De overige resultaten beslaan de periode tot eind 2002.

Waar eerder (Schielen et al., 2002) slechts gespeculeerd kon worden over de ontwikkeling van een nationaal programma voor de risicoschatting voor Down syndroom en neuraalbuisdefecten kan nu vastgesteld worden dat in het tijdsgewricht waarin dit rapport is geproduceerd de ontwikkeling van een nationaal screeningsprogramma in volle gang is (Schielen et al., 2004a, b). De gegevens van dit rapport zijn echter nog afkomstig uit de periode waarin er geen sprake was van een centraal georganiseerd programma.

Inhoud

Afkortingen	6
1 INLEIDING.....	7
2 MATERIAAL EN METHODEN	9
2.1 Sera en patiëntengegevens	9
2.2 Bepalingsmethode.....	9
2.3 Risicoberekening	9
2.4 Post partum rapportage.....	10
2.5 Data-analyse.....	10
3 RESULTATEN	11
3.1 Aanvragers.....	11
3.2 Rapportage.....	12
3.3 Leeftijdsverdeling.....	12
3.4 Overzicht van aangevraagde triple testen	13
3.5 Zwangerschapsduur op het moment van bloedafname	14
3.6 Transporttijd	16
3.7 NT metingen.....	16
3.8 Geometrisch gemiddelde en verdeling van de MoM waarden	17
3.9 MoM waarden bij zwangeren met IDDM en bij tweelingzwangerschappen	18
3.10 ‘Hoog risico’ uitslagen.....	19
3.11 Epidemiologische analyse	20
4 DISCUSSIE	26
Literatuur.....	30
Bijlage 1 Berekening DR, FPR, OAPR	31
Bijlage 2 Principe berekening risicoschatting	32
Bijlage 3 Triple test formulier en post partum formulier	34

Afkortingen

AFP	Alfafoetoproteïne
DMO	Derdemaandsonderzoek
IDDM	Insuline-afhankelijke diabetes mellitus
DR	Detection rate (zie Bijlage 2)
FPR	False positive rate (zie Bijlage 2)
GR	Gezondheidsraad
fβ-hCG	vrije beta-subunit van humaan choriongonadotropine
hCG	humaan choriongonadotropine
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
LM	eerste dag laatste menstruatie
LR	Likelihood-ratio (zie Bijlage 3)
MoM	Multiple-of-the-median (zie Bijlage 3)
NBD	Neuraalbuisdefect
NVW	Negatief voorspellende waarde (zie Bijlage 2)
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
OAPR	Odds of being Affected given a Positive Result (zie Bijlage 2)
PVW	Positief voorspellende waarde (zie Bijlage 2)
uE3	onconjugueerd (vrij) oestriol
RIA	radioimmunoassay
WBP	Wet bescherming persoonsgegevens

1 Inleiding

In 1977 begonnen het RIVM en de universitaire ziekenhuizen van Groningen, Leiden en Utrecht aan een studie betreffende de schatting van het risico op een zwangerschap van een kind met een neuralebuisdefect (NBD). Sinds 1990 is dit programma bij ons laboratorium uitgebreid met de triple test voor de risicoschatting op Down syndroom. Opdrachtgever voor de uitvoering van deze programma's was de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Vanaf de start van de risicoschatting voor Down syndroom en NBD is voortdurend verantwoording afgelegd over de prestaties van het onderzoek. In het laatste rapport hierover (Schielen et al., 2002) werd al aangekondigd dat dit soort rapporten ongeveer jaarlijks gaat verschijnen, waarbij de nadruk ligt op de kengetallen van het programma. Bedoeling is ook aan de hand van die kengetallen het programma te evalueren en eventueel mogelijkheden voor verbetering aan te dragen. Dit rapport is daarmee het tweede in een reeks. Voor informatie over de triple test en de aanvraagcyclus wordt verwezen naar het voorgaande rapport (Schielen et al., 2002).

Tijdens de rapportageperiode (medio augustus 2002) is de 1^e trimester test binnen ons laboratorium operationeel geworden (Schielen et al., 2003). Deze test voor schatting van het risico op een kind met Down syndroom maakt gebruik van gemeten serumconcentraties van pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) en de vrije β -subunit van humaan choriongonadotropine ($\text{f}\beta\text{-hCG}$) in het eerste trimester (week 8-13) van de zwangerschap, in combinatie met de zogenaamde nekpluimmeting (de meting van een met echografie waar te nemen regio in de nek van de foetus, waarvan is aangetoond dat verdikking ervan geassocieerd is met Down syndroom; Nicolaides et al., 1992, 1994). In mei 2001 verscheen het Gezondheidsraad (GR) rapport 'Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie' (Gezondheidsraad, 2001).

Tijdens de rapportageperiode is een aantal wijzigingen in de aanvraagcyclus en in de bepalingsmethode van de triple test parameters doorgevoerd.

Bij iedere aanvraag voor een triple test wordt een post partum formulier door de aanvrager meegegeven aan de zwangere. De zwangere rapporteert na afloop van de zwangerschap op dit formulier de uitkomst van en stuurt het terug naar ons. In het verleden werden in het geval dat de zwangere dit formulier niet terugstuurde, de ontbrekende gegevens opgevraagd bij de aanvragende verloskundigen en gynaecologen. Zonder uitdrukkelijke toestemming van de zwangere is dat onder de wet bescherming persoonsgegevens (WBP) echter niet toegestaan. In de nieuwe, per september 2001 geïntroduceerde procedure verleent de zwangere toestemming om haar na afloop van de zwangerschap te benaderen voor informatie over de uitkomst van de zwangerschap. 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 gebracht met de eisen daaraan gesteld door de WBP.

Ook is er gedurende de rapportageperiode een ontwikkeling ingezet waarbij uitslagen zoveel mogelijk op het moment van beschikbaar komen, per fax aan de aanvragers worden gestuurd. Daarmee hebben wij het initiatief voor de rapportage naar ons toe willen trekken. De bestaande praktijk (die overigens gehandhaafd is) was dat aanvragers telefonisch uitslagen konden opvragen. Dat leidde in de praktijk incidenteel tot grote vertraging in de rapportage van 'hoog risico' uitslagen. Het telefonisch doorgeven van uitslagen is verder foutgevoelig en is erg arbeidsintensief.

Tot slot is per 13 maart 2001 een nieuwe bepalingmethode van de triple test parameters (AFP, ongeconjugerd oestriol (uE3), f β hCG) in gebruik genomen. De kengetallen waarin deze parameters een rol spelen in dit rapport hebben daarom betrekking op de periode tot 13 maart 2001.

2 Materiaal en Methoden

2.1 Sera en patiëntengegevens

Sera waren afkomstig van ziekenhuizen, verloskundigenpraktijken en huisartsen uit geheel Nederland, met uitzondering van de drie noordelijke provincies. Ingestuurde sera werden begeleid door een formulier waarop naar gegevens werd gevraagd die invloed hebben op de risicoschatting (zie Bijlage 3). De zwangerschapsduur bij bloedafname werd vastgesteld en ingevuld (in weken en dagen nauwkeurig) door de aanvrager. Ter controle werden ook de datum van de eerste dag van de laatste menstruatie (LM) en eventuele echogegevens gevraagd. Bij twijfel over de juistheid van de opgegeven zwangerschapsduur werd contact opgenomen met de aanvrager voor verificatie van de opgegeven zwangerschapsduur.

2.2 Bepalingsmethode

Alfafoetoproteïne (AFP), ongeconjugerd oestriol (uE3) en humaan choriongonadotropine (hCG) werden bepaald met behulp van een commercieel verkrijgbare, handmatige radioimmunoassay (RIA) methode (Amerlex, Johnson & Johnson, USA). Bepalingen werden wekelijks uitgevoerd, en kwaliteitsbewaking vond plaats door het analyseren van interne controlemonsters, door deelname aan twee externe kwaliteitsbewakingsprogramma's en door het beoordelen van o.a. de gemiddelde multiple-of-the-median (MoM-) waarde per analyt en per meetserie en het percentage 'hoog risico' uitslagen (FPR) per meetserie (zie ook paragraaf 2.3 en Bijlage 2).

2.3 Risicoberekening

Risicoberekeningen werden uitgevoerd met het risicoberekeningsprogramma 'Alpha' (Logical Medical Systems, London, Groot-Brittannië). Dit programma maakt gebruik van gepubliceerde verschillen in AFP, uE3 en hCG tussen normale en Down syndroom en NBD zwangerschappen. Een uitgebreide uitleg van het principe van de risicoberekening staat weergegeven in Bijlage 3.

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 en NBD zwangerschappen kan een likelihood ratio (LR) berekend worden. De voor AFP, uE3 en hCG vastgestelde LR worden vervolgens gebruikt om het maternale leeftijdsrisico, weergegeven als een odds-ratio (1:p) te modificeren tot een triple test-risico. Het gehanteerde afkaprisico voor de classificatie 'hoog risico' van het risico op een Down syndroom zwangerschap was 1 op 250 á terme. De gehanteerde afkap-MoM-waarde voor de classificatie 'hoog risico' van het NBD risico is alleen gebaseerd op de AFP-concentratie en was 2,5 MoM voor enkelvoudige zwangerschappen en 4,5 MoM bij tweelingzwangerschappen.

Deze risicoschattingmethode is gevoelig voor het verschuiven van mediane waarden. Medianen werden daarom per meetserie beoordeeld door per zwangerschapsduur 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 werden de mediane waarden van het risicoberekeningsprogramma dienovereenkomstig aangepast.

2.4 Post partum rapportage

Tot medio 2001 werden uitkomsten van zwangerschappen waarvoor een triple test was uitgevoerd gerapporteerd door hetzij de aanvragende zwangerschapsbegeleider, hetzij door de zwangere zelf, door het insturen van een bij de triple test ontvangen post partum formulier. Eens per jaar vond er een rappel plaats voor die gegevens die nog niet ontvangen waren, door het aanschrijven van de aanvragers. Per september 2001 verliep de rapportage over de uitkomst van de zwangerschap uitsluitend via de moeder, door het insturen van een aan haar door de zwangerschapsbegeleider uitgereikt formulier. Indien dat formulier binnen een aantal maanden na bevalling niet was ontvangen, werd, door het RIVM bij wijze van rappel een post partum formulier naar haar huisadres gestuurd. Hiervoor was middels een vraag op het aanvraagformulier toestemming verleend door de zwangere.

2.5 Data-analyse

Gegevens van de triple test en zwangerschapsuitkomst werden gekoppeld aan de relevante patiëntengegevens in een centrale database. Het detectiepercentage (DR) en het percentage fout positieve uitslagen (FPR) werden berekend zoals beschreven in Bijlage 2. Zwangerschappen waarbij sprake was van een eerdere Down syndroom of NBD zwangerschap, insuline-afhankelijke diabetes (IDDM), of een tweelingzwangerschap werden buiten beschouwing gelaten.

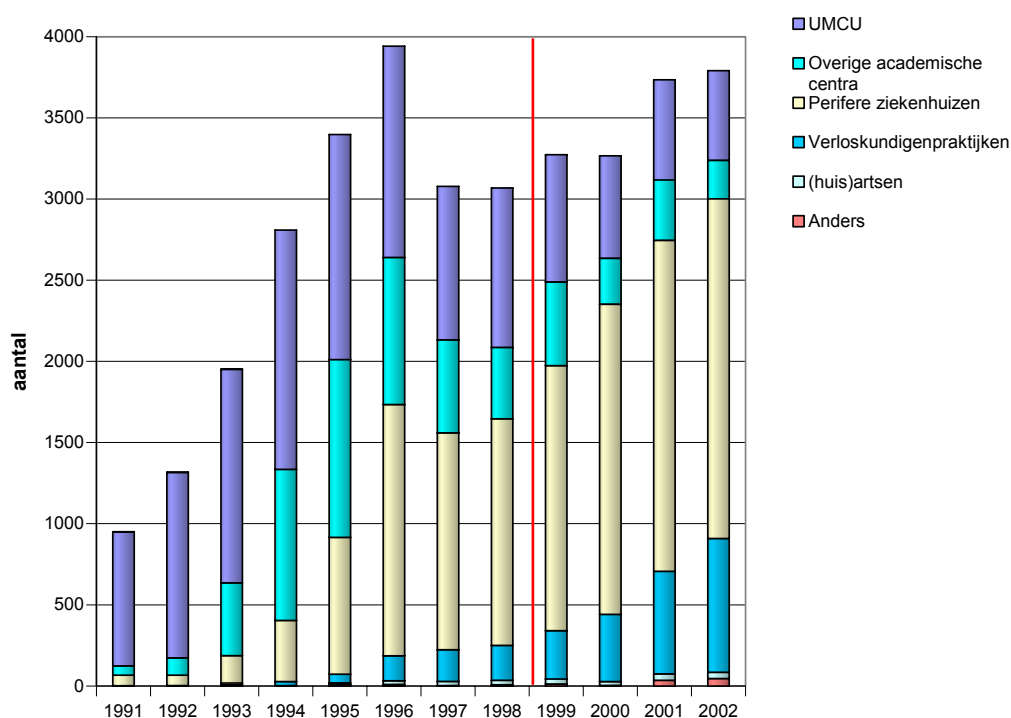
3 Resultaten

3.1 Aanvragers

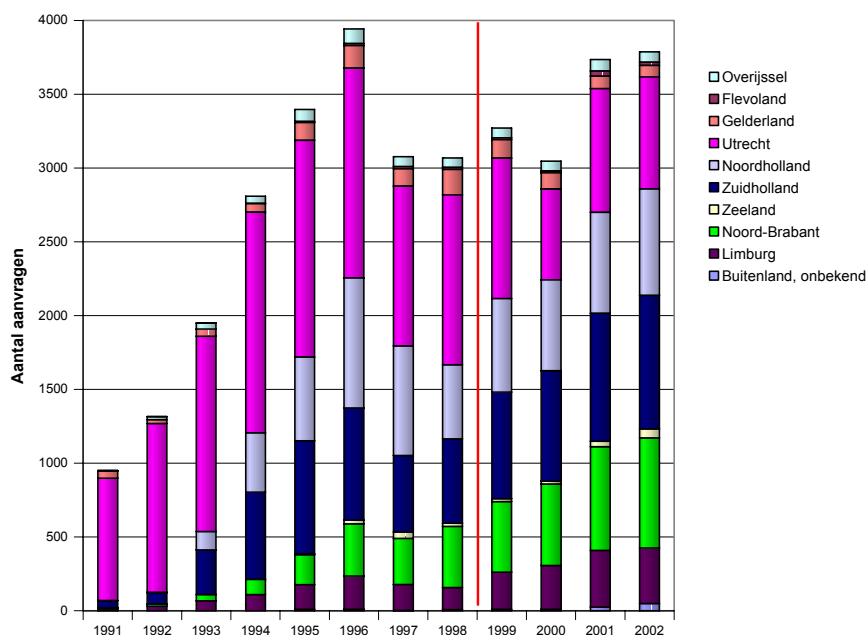
Figuur 1 en Figuur 2 geven een overzicht van de herkomst van de aanvragers en aangevraagde aantallen testen.

Figuur 1 laat een toename van het aantal aanvragen zien, met name in 2001 en 2002. Die stijging bestaat uit een toename van het aantal aanvragen uit perifere ziekenhuizen, maar meer nog uit verloskundigenpraktijken. Het aantal aanvragen voor triple testen uit academische ziekenhuizen daalde licht. Het aantal aanvragen afkomstig van huisartsen blijft laag.

Wat betreft de regionale herkomst van de aanvragen zijn er geen grote verschuivingen te zien (Figuur 2).



Figuur 1 Aantal aanvragen per jaar per aanvragerscategorie (cumulatief). Jaren 1991-1998 ter illustratie opgenomen.



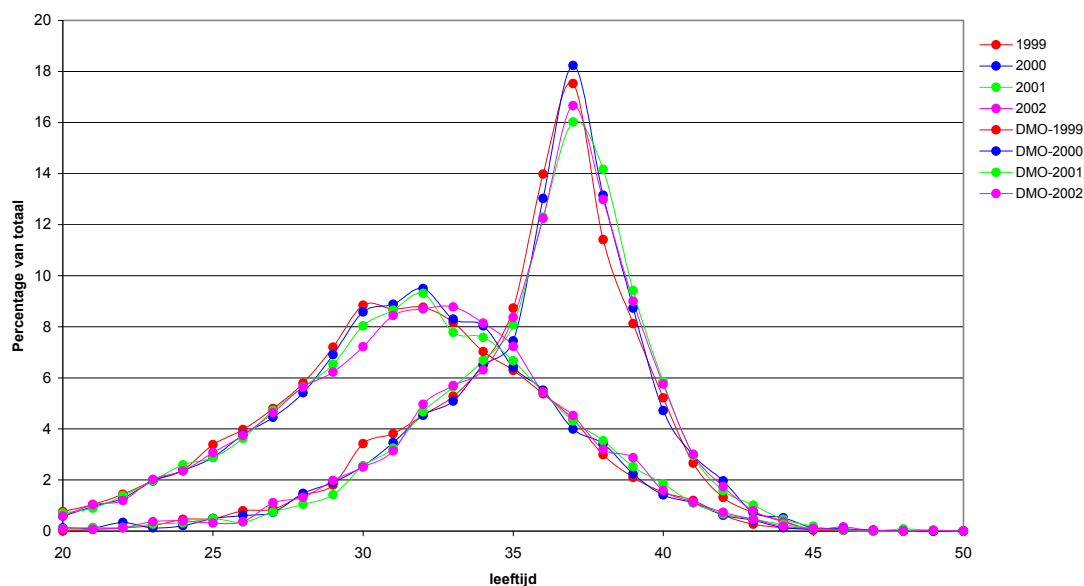
Figuur 2 Aantal aanvragen per provincie per jaar. Jaren 1991-1998 zijn ter illustratie in de figuur opgenomen.

3.2 Rapportage

Gedurende de rapportageperiode heeft een verschuiving plaatsgevonden in de wijze van het rapporteren van de uitslag; steeds meer uitslagen zijn, om de rapportagesnelheid te vergroten, vóór de rapportage per post, gefaxt naar de betreffende aanvragers. Om die verschuiving in kaart te brengen is begin 2000 en eind 2002 van 500 opeenvolgende monsters onderzocht op welke wijze ze gerapporteerd zijn. In 2000 werd 24 % van de resultaten op verzoek van de aanvrager via fax gerapporteerd, in 2002 was dat 62%. In 2000 werd 73% van alle resultaten telefonisch opgevraagd, in 2002 was dat 16%. In totaal werd in 2000 77% van alle resultaten vóór de schriftelijke rapportage per fax of telefoon opgevraagd, in 2002 was dat 78%.

3.3 Leeftijdsverdeling

De leeftijdsverdeling van de zwangeren voor wie in 1999-2002 een triple test werd aangevraagd is weergegeven in Figuur 3. De mediane maternale leeftijd á terme was voor 1999, 2000, 2001 en 2002 respectievelijk 36,0, 36,1, 36,1 en 36,0 jaar. Ter illustratie is de leeftijdsverdeling van de zwangeren uit het zogenaamde derdemaands onderzoek (zoals verricht bij het RIVM) opgenomen (DMO-1999-2002), die de leeftijdsverdeling van de algemene populatie zwangeren in Nederland (strikt genomen de regio Utrecht) representeert. In deze populatie steeg de mediane leeftijd van 31,1 naar 31,4 jaar. Ter verdere illustratie van de leeftijdsontwikkeling in de Nederlandse populatie zwangeren geldt dat de gemiddelde leeftijd (berekend op basis van de laatste verjaardag) in de gehele Nederlandse populatie zwangeren tussen 1999 en 2002 steeg van 30,6 jaar naar 30,9 jaar (www.cbs.nl, 16.04.2004).



Figuur 3 Leeftijdsverdeling van zwangeren voor wie een triple test is uitgevoerd bij het RIVM. Weergegeven is de maternale leeftijd á terme.

Ter illustratie van de normale leeftijdsverdeling van zwangeren in Nederland is de leeftijdsverdeling van de zwangeren uit het Utrechtse zgn. ‘derdemaands’-onderzoek opgenomen (DMO-1999 – DMO-2002)

3.4 Overzicht van aangevraagde triple testen

Tabel 1 geeft een overzicht van de aantallen aangevraagde triple test bepalingen voor de jaren 1999-2002. Daarnaast is het aantal aanvragen waarbij sprake was van een tweelingzwangerschap en het aantal zwangerschappen met een eerdere Down of NBD of een IDDM gerapporteerd. Er zijn gedurende de rapportageperiode geen grote verschuivingen in deze aantallen geweest, afgezien van de al eerder beschreven toename van het totale aantal bepalingen in 2001 en 2002.

Tabel 1 *Overzicht triplet testen 1999-2002*

	1999	2000	2001	2002
Totaal aantal aanvragen	3275	3265	3732	3789
Alleen Down syndroom risicoschatting	Zie noot	84	86	112
Alleen NBD risicoschatting	Zie noot	57	43	43
Aanvraag Triple test voor:				
Tweelingzwangerschap	55	26	37	40
IDDM zwangerschap	40	39	50	32
Zwangerschap na eerdere Down syndroom zwangerschap	12	32	14	18
Bloedafname te vroeg voor				
Down syndroom risicoschatting	Zie noot	26	24	11
NBD risicoschatting	Zie noot	87	106	96

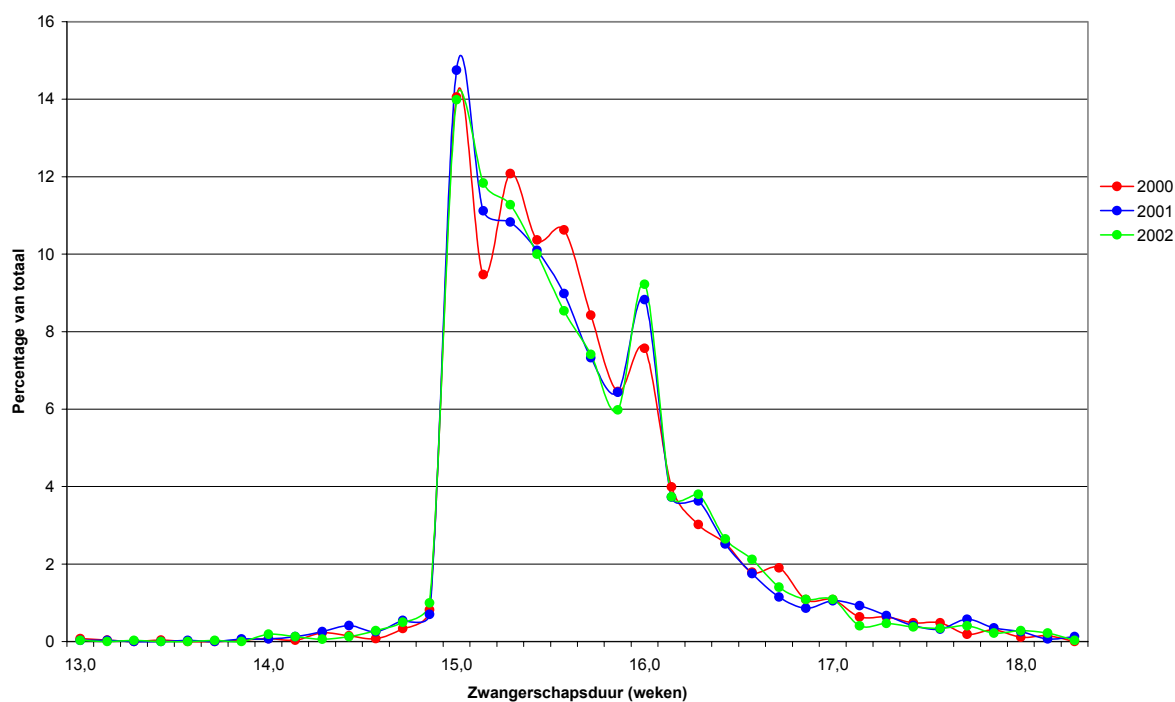
Noot: vanwege een afwijkende manier van registratie zijn deze gegevens niet beschikbaar.

3.5 Zwangerschapsduur op het moment van bloedafname

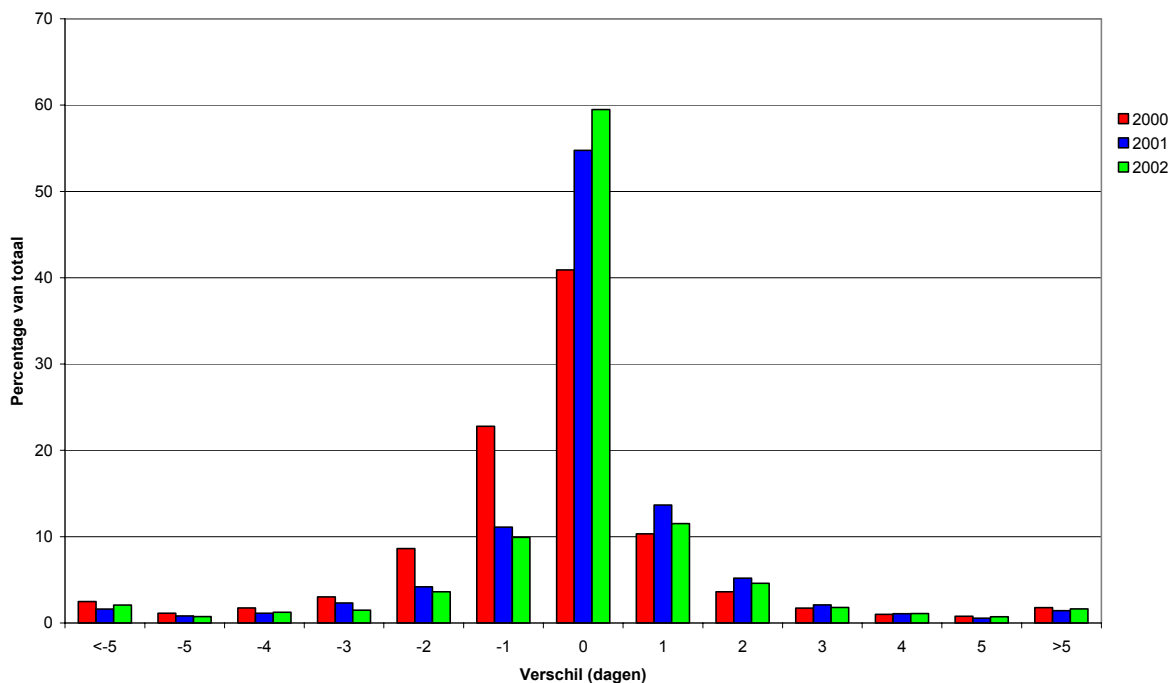
In Figuur 4 staat de verdeling weergegeven van de zwangerschapsduur op het moment van de bloedafname voor de triple test. Het grootste deel van de triple test bepalingen wordt aangevraagd bij een zwangerschapsduur (opgave van de zwangerschapsbegeleider) van 15 weken en 0 dagen. Het grootste percentage aanvragen werd gedaan bij een zwangerschapsduur van tussen de 15 en 16 weken. Het percentage daalt gestaag met een opvallende piek bij 16 weken en 0 dagen. Zowel in 2000, 2001 als 2002 werd 95% procent van alle aanvragen gedaan vóór 17 weken en 0 dagen.

Bij een aanvraag werd niet alleen de zwangerschapsduur bij bloedafname gevraagd maar ook de eerste dag van de laatste menstruatie (LM) en echogegevens, ter controle van de correctheid van de opgegeven zwangerschapsduur. In 2000 werd in 84 procent van de aanvragen dat soort controlegegevens ook daadwerkelijk meegestuurd. In 2001 en 2002 waren die percentages respectievelijk 88 en 90%. Figuur 5 geeft de verdeling weer van het verschil tussen de opgegeven zwangerschapsduur en de zwangerschapsduur op basis van de controlegegevens. In 2000, 2001 en 2002 was in 86, 89 en 89 procent van de aanvragen het verschil tussen opgegeven zwangerschapsduur en LM en/of echotermijn minder dan 3 dagen. In 2000, 2001 en 2002 werd in respectievelijk 5,2, 4,3 en 5,1 % van de aanvragen de zwangerschapsduur op de datum van bloedafname niet ingevuld.

Om vast te stellen op welke wijze gereageerd werd op een door ons gerapporteerde discrepantie of het niet ingevuld zijn van de zwangerschapsduur werden ca. vijfhonderd aanvragen in het najaar van respectievelijk 2000, 2001 en 2002 gecontroleerd. In 2000, 2001 en 2002 leidde melding in respectievelijk 22, 30 en 19% van de gevallen tot bijstelling van de zwangerschapsduur. De totale respons op een gemelde discrepantie of omissie (dus een bevestiging van de door ons aangehouden vermoedelijke zwangerschapsduur of een bijstelling) was 59, 65 en 54%.



Figuur 4 *Verdeling zwangerschapsduur aanvragen triple test voor de jaren 2000 –2002.*
 De zwangerschapsduur is de zwangerschapsduur zoals opgegeven door de aanvrager, eventueel na correctie na een door een vanuit het RIVM gemelde discrepantie.
 Vanwege een andere wijze van registratie zijn deze gegevens van 1999 niet beschikbaar.

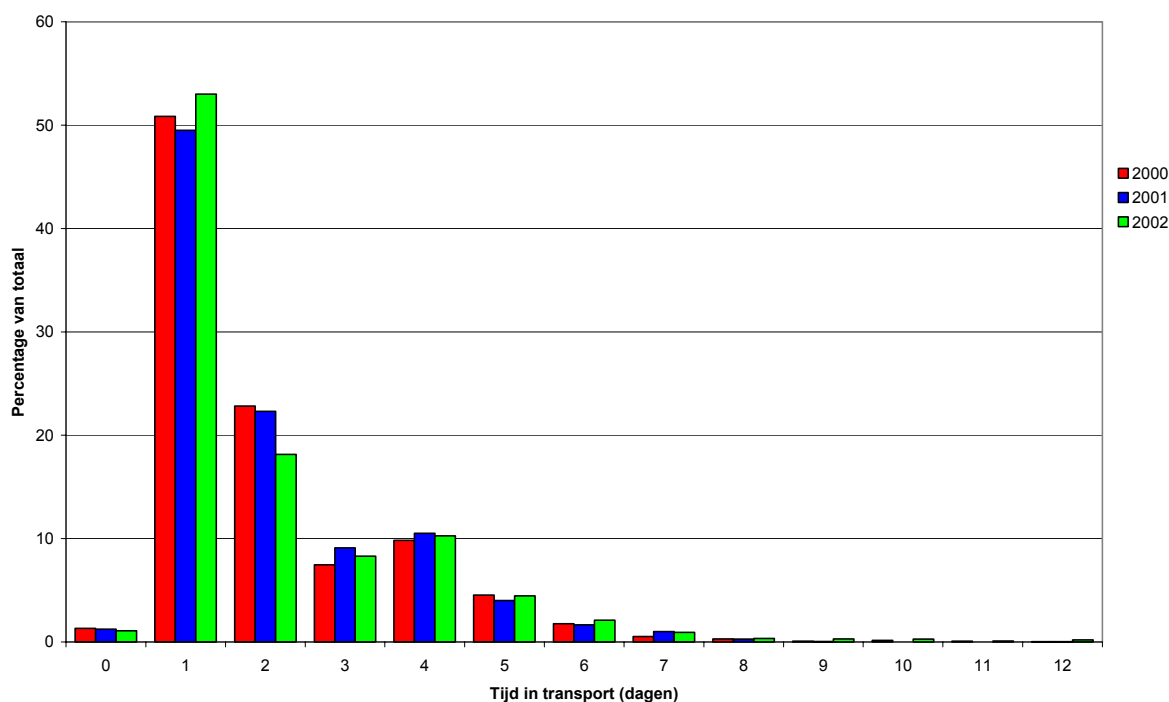


Figuur 5 *Verskil tussen opgegeven zwangerschapsduur en zwangerschapsduur berekend met controlegegevens (LM of termijnecho) voor de jaren 2000-2002.*
 In 1999 werden deze gegevens nog niet geregistreerd.

3.6 Transporttijd

Triple test monsters zijn stabiel zolang ze gekoeld bewaard worden. De hogere (soms zomerse) temperaturen die heersen tijdens transport naar het laboratorium kunnen echter een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van het triple test monster. Zo is onder andere een toename van de hoeveelheid β -hCG beschreven door het uiteenvallen van hCG in zijn subunits bij kamertemperatuur (Spencer et al., 1993; Sancken et al., 1995).

Om een indruk te krijgen van de periode waarin triple test monsters niet gekoeld zijn werd de transporttijd geschat. Dit werd gedaan door het verschil te bepalen tussen de opgegeven bloedafnamedatum en de datum van aankomst bij het laboratorium van het RIVM. In Figuur 6 is de transporttijdverdeling weergegeven. In 2000 arriveerde 75% van alle monsters binnen twee dagen na bloedafname. In 2001 was dat 73% en in 2002 72%. Opgemerkt moet worden het verschil tussen bloedafnamedatum en aankomstdatum een tamelijk onnauwkeurige schatting oplevert van de transporttijd. Zo bewaren sommige aanvragers triple test monsters één of meerdere dagen gekoeld alvorens ze op te sturen. Binnen de laboratoriumlogistiek van het RIVM arriveren monsters ook op zaterdag (en worden dan gekoeld opgeslagen) maar deze monsters worden pas op maandag geregistreerd. In werkelijkheid zal de transporttijdverdeling dus verder naar links (dus ten gunste van korte transporttijden) liggen.



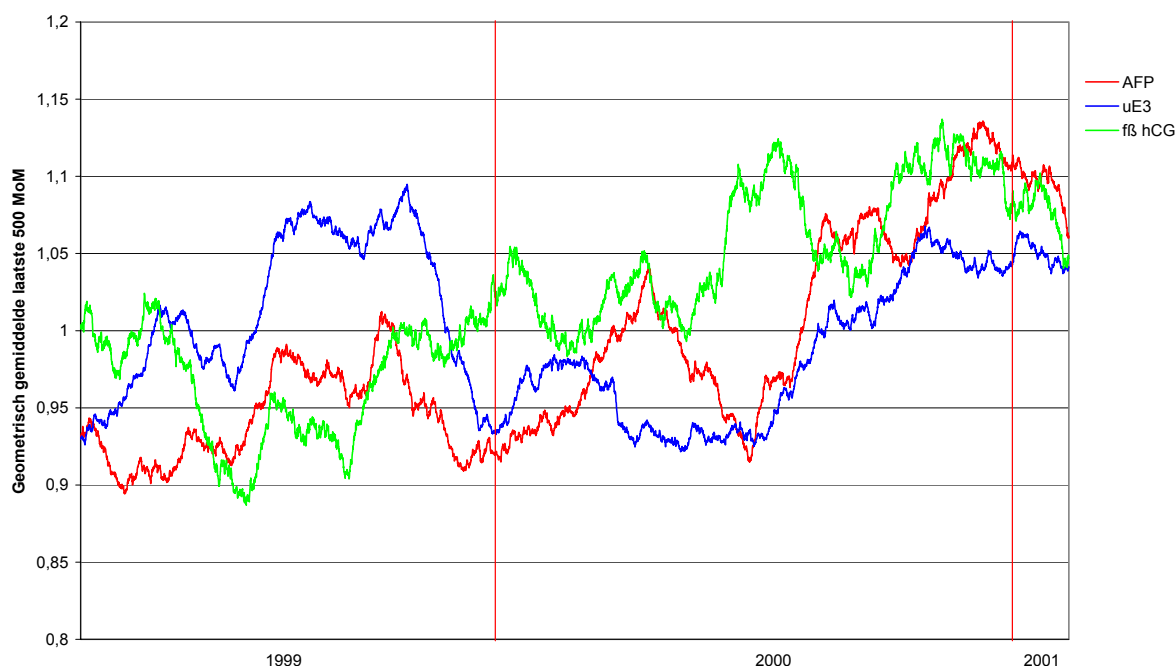
Figuur 6 Transporttijd triple test monsters.
In 1999 werden deze gegevens nog niet geregistreerd.

3.7 NT metingen

Sinds december 1998 wordt, voor onderzoeksdoeleinden, gevraagd naar eventuele gegevens van een NT meting in de zwangerschap. Bedoeling was, vooraleer de NT meting eventueel in de risicoberekening te betrekken, eerst de kwaliteit en de consistentie van de metingen te beoordelen. Inmiddels is de kwaliteit van de NT meting voldoende beoordeeld in de 1^e trimester test en wordt daar ook in de risicoschatting gebruikt (een RIVM rapport hierover verschijnt eind 2004). Hier wordt daarom alleen het percentage genoemd van die aanvragen

waarin een NT meting is gerapporteerd. Voor 2000, 2001 en 2002 was dat respectievelijk 20, 29 en 33%.

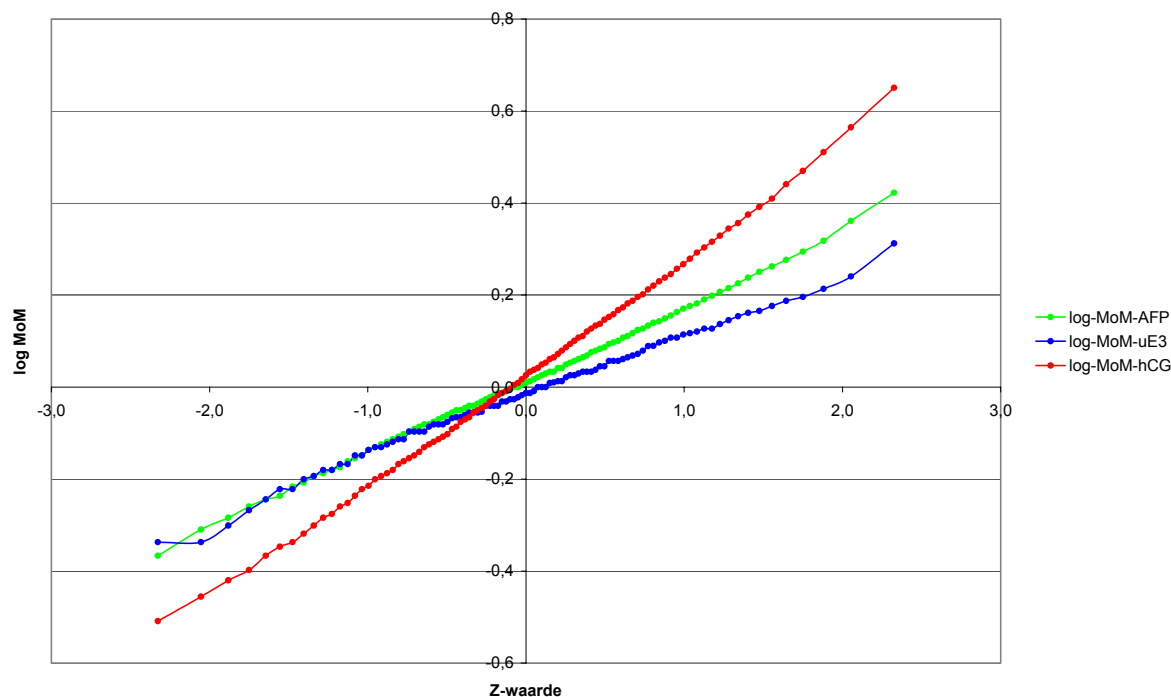
3.8 Geometrisch gemiddelde en verdeling van de MoM waarden



Figuur 7 Voortschrijdend geometrisch gemiddelde van de MoM van 500 metingen. Gegevens zijn afkomstig van normale enkelvoudige zwangerschappen (dus geen IDDM zwangerschap of eerdere Down syndroom zwangerschap).

Om te controleren of de normaalwaarden per zwangerschapsdag correct waren is het geometrisch gemiddelde bepaald van de MoM-waarden van enkelvoudige zwangerschappen in de periode tot en met 5 maart 2001 (op die datum werden een nieuwe bepalingsmethode en nieuwe gemodelleerde medianen per zwangerschapsdag geïntroduceerd). Het verloop van dit gemiddelde in de tijd is weergegeven in Figuur 7. De trendmatige ontwikkeling van de verschillende parameters treedt slechts incidenteel buiten de 0,9-1,1 range. Er heeft gedurende de rapportage-periode twee maal een bijstelling van mediane waarden plaatsgevonden, nl. op 7 februari 2000 (alleen uE3; aanleiding: gemiddelde MoM uE3 te laag) en op 4 juli 2000 (alle mediane waarden; aanleiding: gemiddelde MoM AFP te laag, gemiddelde MoM hCG te hoog).

Voorwaarde voor het toepassen van het risicoberekeningsalgoritme is een normale verdeling van de MoM waarden. In Figuur 8 is de verdeling van MoM waarden in de periode 2000-13 maart 2001 uitgezet op een Z schaal. De rechte lijnen geven aan dat er gedurende die periode inderdaad sprake was van een normale verdeling van de triple test parameters.



Figuur 8 'Probability plot' van de verdeling van de AFP, uE3 en hCG concentraties (in log MoM).

De concentraties waren afkomstig van normale enkelvoudige zwangerschappen (dus geen IDDM zwangerschap of eerdere Down syndroom zwangerschap) in de periode 2000-13 maart 2001.

3.9 MoM waarden bij zwangeren met IDDM en bij tweelingzwangerschappen

Uit de literatuur is bekend dat bij IDDM met name de AFP MoM lager is dan in normale zwangerschappen. De risicoberekeningsoftware corrigeert voor deze verlaging. De vraag is of in de onderzochte populatie dit effect van IDDM waarneembaar is (en de correctie dus terecht). In Tabel 2 is voor AFP, uE3 en hCG de mediane MoM en de 5-95 percentiel weergegeven van de normale zwangerschappen en van 90 IDDM zwangerschappen uit de periode 1999-2001. De mediane AFP MoM van de IDDM zwangerschappen is 4 % lager dan de normale populatie. De mediane uE3-MoM is 13% lager dan in normale zwangerschappen en de hCG MoM is 10% hoger.

Bij tweelingzwangerschappen is de AFP-MoM, uE3-MoM en hCG-MoM ongeveer twee keer zo hoog als bij normale zwangerschappen. Bij de risicoberekening wordt ook hiervoor gecorrigeerd. De vraag is dan ook hier of bij de tweelingzwangerschappen uit de onderzochte populatie de MoM-waarden inderdaad ongeveer twee keer zo hoog waren. De mediane MoM van de tweelingzwangerschappen uit 1999-2001 staat weergegeven in Tabel 2. De AFP MoM van tweelingzwangerschappen is ongeveer twee keer zo hoog, de uE3-MoM iets minder dan twee keer zo hoog en de hCG-MoM iets meer dan 2 keer zo hoog, vergeleken met de gemiddelde MoM van de populatie van enkelvoudige zwangerschappen.

Tabel 2 *Mediane waarden (en 5-95 percentiel) van MoM IDDM- en tweelingzwangerschappen, vergeleken met enkelvoudige zwangerschappen*

Mediane MoM	n	MoM-AFP	MoM-uE3	MoM hCG
Normale zwangerschappen	ca. 6780	0,99 (0,54 - 1,82)	1,01 (0,6 - 1,6)	1,01 (0,4 - 2,53)
Diabetes zwangerschappen	90	0,96 (0,5 - 1,89)	0,87 (0,54 - 1,54)	1,1 (0,48 - 2,63)
Tweeling zwangerschappen	87	2,12 (0,89 - 3,34)	1,69 (0,9 - 2,67)	2,67 (0,91 - 6,13)

3.10 'Hoog risico' uitslagen

Zoals reeds eerder vermeld is per 13 maart 2001 een nieuwe bepalingmethode in gebruik genomen. De bepalingmethode heeft invloed op de epidemiologische bevindingen en ook op het percentage 'hoog risico' uitslagen. Er is daarom voor gekozen om de gegevens van 2000 en het eerste deel van 2001 te combineren. Dat maakt de vergelijkbaarheid van de absolute aantallen met eerdere periodes lastig maar niet die van de relatieve aantallen.

In Tabel 3 is het aantal hoog risico uitslagen voor normale zwangerschappen weergegeven in de periode 2000-5 maart 2001. Ter vergelijking zijn dezelfde gegevens weergegeven uit 1999. Het percentage hoog-risico uitslagen voor de Down syndroom risicoschatting was 16,2 %. Het percentage hoog risico-uitslagen voor NBD risicoschattingen was 1,2 %. Er zijn geen significante verschillen met de gegevens uit 1999.

Tabel 3 *Percentage als 'hoog risico' geclassificeerde triple testen 2000-maart 2001*

	1999	2000-2001
Triple testen voor Down syndroom risicoschatting (zie noot 1)	3155	3621
Aantal Down syndroom risico verhoogd (>1 in 250)	492	587
Percentage verhoogd Down syndroom	15,7	16,2
Triple testen (AFP-meting) voor NBD risicoschatting (zie noot 2)	3097	3552
Aantal NBD risico verhoogd (AFP>=2.5)	24	42
Percentage verhoogd NBD	0,8	1,2

Noot 1 Vanwege het in gebruik nemen van een nieuwe bepalingmethode per 13 maart 2001 zijn de gegevens van 2000 en het eerste deel van 2001 gecombineerd.

Noot 2 Triple testen voor een aangevraagde Down syndroom risicoschatting en AFP-meting voor een aangevraagde NBD risicoschatting van enkelvoudige zwangerschappen waarbij geen sprake was van een eerdere zwangerschap van een kind met Down syndroom, een zwangerschap met IDDM, een tweelingzwangerschap of een te vroege bloedafname voor een Down syndroom risicoschatting of NBD risicoschatting. waarbij een risicoschatting voor Down syndroom was aangevraagd. Vanwege een afwijkende wijze van registreren zijn de getallen voor 1999 slechts indicatief.

3.11 Epidemiologische analyse

In Tabel 4 (Down syndroom) en Tabel 5 (NBD) staat de epidemiologische analyse van de risicoschattingen weergegeven.

Van 78% van de aanvragen van 1999 werd de uitkomst van de zwangerschap ontvangen en van 84% van de aanvragen uit 2000-2001.

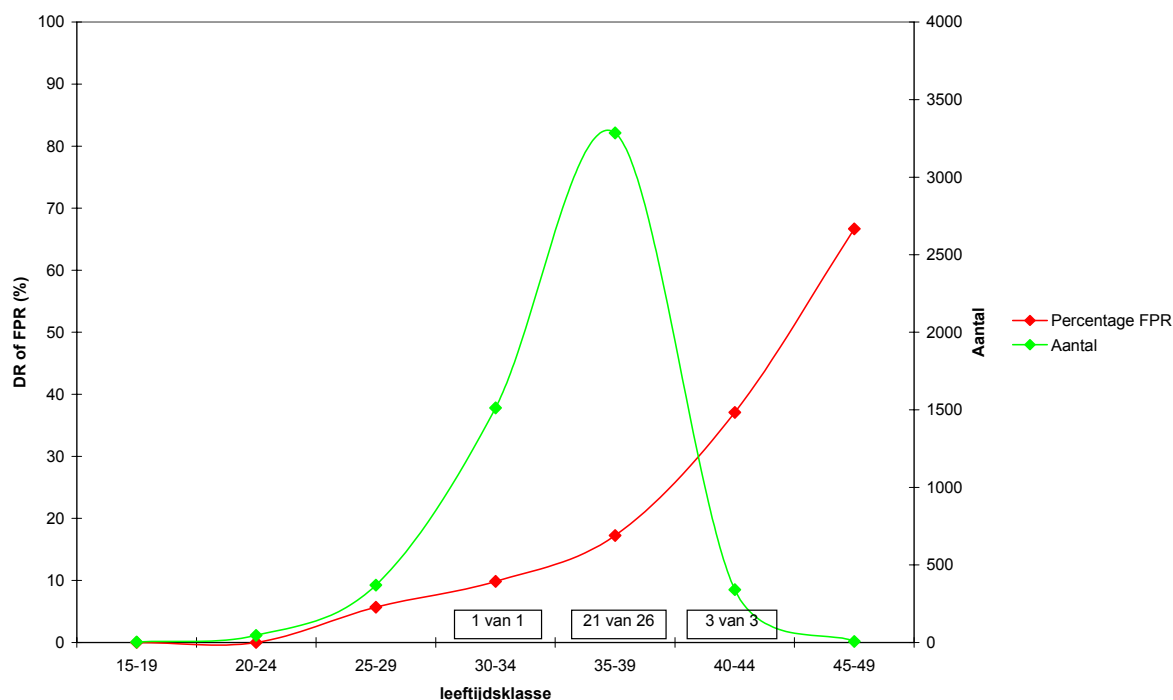
De verdeling van het percentage DR en FPR naar leeftijd voor de periode 1999-maart 2001 is weergegeven in Figuur 9. Van de leeftijdsklassen jonger dan 30-34 en ouder dan 40-44 waren geen DR gegevens beschikbaar; in deze leeftijdsklassen werden geen DS zwangerschappen gevonden.

Het aantal Down syndroom gevallen in 2000-maart 2001 was hoog vergeleken met voorgaande jaren. De overige kengetallen van het Down syndroom programma veranderden niet ten opzichte van 1999.

Het aantal NBD gevallen in de rapportageperiode was, zoals verwacht mocht worden laag. Voor 1999 was de DR 50% en de OAPR 1:21, bij een FPR van 0,8%. Vanwege het ontbreken van gedetecteerde gevallen in 2000-2001 is de DR 0% en OAPR voor deze periode niet te bepalen; de FPR was 1,2%. Van één gerapporteerd NBD geval was geen risicoschatting afgegeven vanwege een te vroege bloedafname (14 weken en 6 dagen). De AFP MoM van deze zwangerschap was 2,94.

In Tabel 6 zijn alle Down syndroom en NBD-gevallen weergegeven met hun MoM-waarden en risico's. Bij de fout negatieve Down syndroom gevallen valt op dat meestal de AFP MoM en de uE3 MoM iets verlaagd zijn maar de hCG-MoM niet duidelijk verhoogd. De analyses van de fout negatieve uitslagen zijn herhaald en bevestigden de oorspronkelijke meting. Er is in de periode 1999-maart 2001 34 maal een hoog risico op een trisomie van chromosoom 18 (Edwards syndroom) gerapporteerd (gehanteerde afkaprisico: 1 in 200). Van die zwangerschappen is in 29 gevallen de uitkomst van de zwangerschap gerapporteerd. In één geval werd een trisomie van chromosoom 18 gerapporteerd. In één geval werd een triploïdie gerapporteerd. In één geval werd een chromosoomafwijking (niet nader omschreven-dood durante partu) gerapporteerd, in één geval een cheilo-palatoschisis met klompvoetjes (dood durante partu). Eén kind overleed post partum (geen verdere bijzonderheden vermeld).

Tabel 7 geeft een overzicht van de DR, FPR en OAPR van deze studie, en de verwachte onder- en bovengrens, berekend met het analyse-gedeelte van de risicoberekeningssoftware en gebruik makend van de leeftijdsverdeling van de onderzochte populatie (2000-maart 2001). De DR en FPR van deze studie liggen binnen het streefgebied, de OAPR is zelfs iets gunstiger dan de modelmatig berekende bovengrens.



Figuur 9 *Relatie tussen de leeftijd van de zwangere á terme, de DR en de FPR (het percentage 'hoog risico' uitslagen voor Down syndroom (≥ 1 in 250)).* Percentages zijn gebaseerd op triple test uitslagen uit 1999-maart 2001, van enkelvoudige zwangerschappen waarbij geen sprake was van een IDDM, tweelingzwangerschap of eerdere zwangerschap met Down syndroom, waarbij de uitkomst van de zwangerschap gerapporteerd is. In de kaders staat het aantal gedetecteerde Down syndroom zwangerschappen van het totaal aantal Down syndroom zwangerschappen per leeftijdscategorie.

Tabel 4 Overzicht triple test kerngetallen

	1999	2000-2001
Triple testen voor Down syndroom risicoschatting (zie noot)	2455	3026
Down syndroom zwangerschappen	10	20
Aantal opgespoorde Down syndroom zwangerschappen	9	16
Percentage juist voorspelde Down syndroom zwangerschappen (DR)	90	80
Postief voorspellende waarde	2,3	3,3
positief voorspellende waarde uitgedrukt als "odds" (OAPR)	1:42	1:29
Negatief voorspellende waarde	99,95	99,84
Aantal fout positief Down syndroom (FPR)	381	468
Percentage FPR	15,6	15,6

Noot Gegevens zijn afkomstig van enkelvoudige zwangerschappen waarbij geen sprake was van een eerdere Down syndroom-, IDDM- of tweelingzwangerschap en waarvan post partum gegevens zijn ontvangen en waarvoor een Down syndroom risicoschatting was aangevraagd. Vanwege een afwijkende wijze van registreren zijn de getallen voor 1999 slechts indicatief.

Tabel 5 *Overzicht triple test (AFP-meting) ten behoeve van NBD risicoschatting*

	1999	2000-2001
Triple testen voor NBD risicoschatting (zie noot)	2488	2992
NBD zwangerschappen	2	2
Aantal opgespoorde NBD zwangerschappen	1	0
Percentage juist voorspelde NBD zwangerschappen (DR)	50	0
Positief voorspellende waarde NBD	4,5	0,0
OAPR NBD	1:21	Niet te bepalen
Negatief voorspellende waarde NBD	99,96	99,93
Aantal fout positief NBD (FPR)	21	37
Percentage fout positief NBD	0,8	1,2

Noot Gegevens zijn afkomstig van enkelvoudige zwangerschappen waarbij geen sprake was van een IDDM- of tweelingzwangerschap of een te vroege bloedafname voor een NBD risicoschatting, waarvan post partum gegevens zijn ontvangen en waarvoor een NBD risicoschatting is aangevraagd. Vanwege een afwijkende wijze van registreren zijn de getallen voor 1999 slechts indicatief.

Tabel 6 Overzicht Down syndroom en NBD gevallen

Jaar	Casus	Leeftijd a terme	Zwangerschapsduur	MoM-AFP	MoM-uE3	MoM hCG	Down syndroom risico: 1 in	Down syndroom classificatie
Down syndroom								
1999	1	40	16,5	0.49	0.73	2.14	12	positief
	2	38	15,2	0.60	0.66	5.29	2	positief
	3	35	16,0	0.42	1.06	0.92	690	fout negatief
	4	39	15,0	0.64	0.51	0.46	85	positief
	5	36	15,0	1.02	0.70	2.21	70	positief
	6	37	15,5	1.20	0.54	1.31	130	positief
	7	38	15,0	1.36	0.70	2.76	40	positief
	8	37	15,2	0.74	0.66	2.49	20	positief
	9	39	15,2	0.85	0.53	1.31	30	positief
	10	39	16,0	0.58	0.41	1.63	6	positief
2000-maart 2001	1	36	15,1	0.69	0.52	1.48	25	positief
	2	38	15,2	0.65	0.58	6.99	2	positief
	3	41	15,0	0.49	0.41	1.01	7	positief
	4	37	15,2	0.70	0.75	6.91	5	positief
	5	37	15,1	0.74	0.78	0.98	350	fout negatief
	6	40	15,4	0.71	0.40	2.30	4	positief
	7	41	15,1	1.39	0.35	4.70	2	positief
	8	36	15,1	0.84	1.13	4.31	50	positief
	9	36	15,4	0.86	0.47	1.13	75	positief
	10	37	15,2	0.66	0.58	1.06	70	positief
	11	34	16,5	0.81	0.53	4.68	3	positief
	12	39	15,0	0.86	0.89	1.18	380	fout negatief
	13	35	15,5	0.52	0.57	2.39	8	positief
	14	37	15,0	0.35	0.56	0.91	16	positief
	15	35	15,5	0.68	0.92	0.50	3300	fout negatief
	16	35	15,4	0.89	0.90	0.42	8100	fout negatief
	17	41	15,2	0.63	0.66	2.05	9	positief
	18	37	15,2	1.14	0.73	2.05	110	positief
	19	35	15,1	0.45	0.42	1.04	18	positief
	20	37	16,3	0.76	0.40	3.91	2	positief
Trisomie chromosoom 18								
1999	1	35	16,1	0.52	0.62	0.20	190	zie opmerking 1
	2	38	15,0	0.88	0.44	0.68	35	zie opmerking 2
	3	31	16,4	1.15	< 0,1	< 0,1	2	zie opmerking 3
2000-maart 2001	1	36	16,0	1.10	0.35	0.66	190	positief
NBD								
1999	1	32	16,2	1.07	0.73	1.10	3400	fout negatief
	2	36	15,0	3.87	0.81	1.02	14	positief
2000-maart 2001	1	36	15,3	1.72	0.65	0.48	810	fout negatief
	2	38	15,2	2.31	0.73	1.16	220	fout negatief

Opmerking 1 na geboorte overleden.

Opmerking 2 bij geboorte overleden, chromosomale afwijking vastgesteld.

Opmerking 3 cheilopalatochisis, klompvoeten, bij geboorte overleden.

Tabel 7 Vergelijking DR, FPR en OAPR met verwachte DR, FPR en OAPR.

	Modelmatig berekende ondergrens	Modelmatig berekende bovengrens	RIVM 2000- maart 2001
DR	79	82	80
FPR	12,6	16,0	15,6
OAPR	1:57	1:44	1:30

Noot 1 het berekende aantal verwachte Down syndroom zwangerschappen, gebaseerd op de leeftijdsopbouw van de onderzochte populatie zwangeren, was: 15.

Noot 2 De modelmatig berekende boven- en ondergrenzen en het aantal verwachte Down syndroom zwangerschappen zijn berekend met het analyse-gedeelte van de risicoberekeningssoftware.

4 Discussie

De rapportageperiode van het huidige rapport is voor de risicoschatting Down syndroom en NBD een relatief turbulente geweest. De publicatie in mei 2001 van het GR rapport 'Prenatale screening' (GR, 2001) heeft geleid tot veel maatschappelijke discussie en media aandacht voor het onderwerp. Daarnaast is een aantal veranderingen in de aanvraagprocedure doorgevoerd. De vraag is of deze veranderingen invloed gehad hebben op de kengetallen van de risicoschatting voor Down syndroom en NBD.

Er is sprake van een toename van het aantal aanvragen gedurende de jaren 1999-2002 (Figuur 1 en Figuur 2). Deze toename is niet toe te schrijven aan een bepaalde groep aanvragers of een bepaalde regio. Mogelijk ligt de zojuist genoemde maatschappelijke aandacht ten grondslag aan deze stijging.

Gedurende de rapportageperiode is steeds meer gebruik gemaakt van het fax-apparaat als mogelijkheid om uitslagen te rapporteren. Die methode is minder foutgevoelig vergeleken met het telefonisch doorgeven van uitslagen en veel efficiënter. De werkdruk op de administratieve afdeling is daardoor sterk afgenomen. Deze ontwikkeling inspireert om naar nog modernere en efficiëntere wijzen van rapportage om te kijken, bijvoorbeeld via het internet. Het onderzoek naar de mogelijkheden op dit gebied is inmiddels gestart.

De mediane leeftijd á terme van de vrouwen voor wie een triple test wordt aangevraagd is niet verder gestegen, in tegenstelling tot de leeftijd van zwangeren in de gehele Nederlandse populatie (Figuur 3). Blijkbaar verschuift de grens waarop zwangeren vinden dat ze qua leeftijd tot een risicogroep behoren niet mee met die van de gehele populatie. Dit is mogelijk weer een gevolg van de betekenis die de '36 jaar grens' heeft in het risicobesef van Nederlandse zwangeren.

Wat betreft de verschillende soorten aanvragen (aanvraag voor tweelingzwangerschap, aanvraag na een eerdere zwangerschap van een kind met Down syndroom, aanvragen te vroeg voor Down syndroom of NBD) (Tabel 1) zijn geen belangrijke verschuivingen te zien. Het aantal aanvragen waarbij de bloedafname te vroeg was voor een risicoschatting is laag. Blijkbaar wordt dit aspect in de voorlichting over de aanvraag van de triple test goed begrepen.

Dat blijkt ook uit de verdeling van zwangerschapsduren op het moment van bloedafname (Figuur 4). Het grootste deel van de aanvragen wordt gedaan tussen 15,0 weken en 17,0 weken. Opvallende pieken zijn te zien bij een zwangerschapsduur van precies 15,0 en 16,0 weken. Het zou kunnen zijn dat aanvragers afronden naar deze zwangerschapsduren. Het is ook mogelijk dat de aanvragers een bloedafname plannen op de eerst mogelijke dag dat een triple test gedaan kan worden of op de zwangerschapsduur waarvan in de voorlichting gesteld wordt dat dat de optimale termijn is (16,0 weken). In het eerste geval is er sprake van een geïntroduceerde onnauwkeurigheid in de zwangerschapsduur, in het tweede geval niet. Zonder nader onderzoek is hierover geen uitsluitsel te verkrijgen.

Uit Figuur 5 kan afgeleid worden hoe groot die onnauwkeurigheid in dagen is. Daarbij past wel de kanttekening dat het niet uitgesloten is dat met name de zwangerschapsduur op basis van de LM en op basis van de termijnecho op elkaar afgestemd worden ('echo conform LM'). Mogelijk zijn de werkelijke verschillen dus iets groter.

Bij tussen de 11 en 15% van alle aanvragen is een omissie of discrepantie bij de opgave van de zwangerschapsduur geconstateerd. Dat is, ondanks, of juist dankzij, alle zorg voor een juiste zwangerschapsduur een aanzienlijk percentage. Waarschuwen voor discrepanties blijkt

zin te hebben. Vaak leidt zo'n waarschuwing tot bijstelling van de zwangerschapsduur door de aanvrager, nog vaker tot een bevestiging van de zwangerschapsduur. De waarde hiervan mag niet onderschat worden. Een hogere zekerheid over de zwangerschapsduur leidt tot een nauwkeuriger risicoschatting, en die leidt uiteindelijk weer tot een hogere DR.

Beschreven is dat temperatuur en transporttijd invloed hebben op de kwaliteit van het serummonster (Spencer et al., 1993; Sancken et al., 1995). Daarom is nagegaan hoe lang monsters gemiddeld in transport zijn. Uit Figuur 6 blijkt dat de meeste serummonsters binnen twee dagen arriveren bij het RIVM. Dat is onder normale omstandigheden een acceptabele periode. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat zomerse perioden en langere transporttijden de parameters van de triple test kunnen beïnvloeden. Voortdurende monitoring van de triple test parameters in die periodes is daarom belangrijk.

Bij zo'n 30 % van alle triple test aanvragen worden ook gegevens van een nekpluimmeting meegestuurd. Tot nu toe zijn deze gegevens niet meegenomen in de risicoberekening. Het is de bedoeling een beschikbare NT meting zo spoedig mogelijk te betrekken bij de risicoberekening. Daarmee kan de prestatie van de triple test verhoogd worden tot ongeveer die van de 1^o trimester test (nekpluimmeting, PAPP-A en β -hCG in het eerste trimester-Cuckle et al., 2004). De vraag is overigens waarom een zwangere die een NT meting heeft gedaan via haar zwangerschapsbegeleider ook nog een triple test laat uitvoeren. Een in het eerste trimester aangevraagde biochemische bepaling van PAPP-A en β -hCG lijkt meer aangewezen. Soms wordt een triple test na een NT meting aangevraagd met het doel alsnog een risicoschatting voor NBD te verkrijgen. In dat geval is het van belang dat men zich realiseert dat de triple test en de NT meting (en eventueel in het 1^o trimester gemeten biochemische parameters) samen tot een betere risicoschatting voor Down syndroom leiden. Voorkomen moet worden dat de zwangere geconfronteerd wordt met twee verschillende risicoschattingen voor Down syndroom, die van de NT meting enerzijds en die van de triple test anderzijds. Er is maar één goede manier om met een dergelijke set gegevens om te gaan en dat is alle gegevens in een enkele risicoschatting te combineren. Technisch is dat al mogelijk en in incidentele gevallen wordt een dergelijk NT-triple test combinatierisico door ons afgegeven. Voordat dit echter staande praktijk kan worden, zouden ook andere betrokken beroepsgroepen moeten vaststellen of er ruimte is voor de meting van parameters in twee trimesters van de zwangerschap. Vervolgens zouden voorlichting en risicoberekeningssoftware hierop aangepast moeten worden.

Uit Figuur 7 blijkt dat gedurende de rapportageperiode fluctuaties in de gemiddelde MoM hebben plaatsgevonden maar dat deze in het algemeen binnen de 10 % zijn gebleven. Deels was dit als gevolg van de herberekening van de gemodelleerde mediane ('normaal') waarden in februari en juli 2000. Uit Figuur 8 blijkt dat de MoM-waarden gedurende de rapportageperiode gaussiaans ('normaal') verdeeld waren en dat de mediane waarde rond de 1,0 MoM lag. Daarmee is voldaan aan de eisen die het risicoberekeningsprogramma stelt aan de verdeling van de MoM waarden.

In de literatuur is ook beschreven dat de mediane MoM van AFP en uE3 in IDDM-zwangerschappen respectievelijk zo'n 10 en 7 procent lager zijn dan bij normale zwangerschappen (Wald et al., 1997). Deze verschillen worden teruggevonden in dit onderzoek maar voor AFP niet zo uitgesproken en voor uE3 juist meer uitgesproken (Tabel 2). Opvallend is de hoge mediane hCG-MoM in IDDM zwangerschappen uit de onderhavige rapportage.

In de literatuur is beschreven dat de mediane MoM van AFP, uE3 en hCG/ β -hCG in tweelingzwangerschappen een factor 2,2, 1,6 en 2,0 hoger zijn dan bij normale

zwangerschappen (Wald et al., 1997). Dat patroon wordt teruggevonden bij de tweelingzwangerschappen uit deze rapportage, met dien verstande dat de hCG tweeling-MoM iets hoger is dan in de literatuur beschreven.

De bevindingen uit dit rapport ondersteunen dus het toepassen van de huidige correctiefactoren voor IDDM en tweelingzwangerschappen. Overwogen zou kunnen worden de mate waarin IDDM wordt gereguleerd door insuline-toediening, mee te nemen in de beslissing om al dan niet een correctiefactor toe te passen (zie ook: Peled et al., 1998).

Er zijn geen opvallende verschillen te zien in het percentage 'hoog risico' uitslagen in de rapportage-periode (Tabel 3), vergeleken met 1999.

Gebaseerd op modelmatige berekeningen met de risicoberekeningssoftware mochten, op basis van de leeftijdsverdeling van de onderzochte populatie (2000-maart 2001) 15 Down syndroom gevallen verwacht worden. Gedurende deze periode zijn 20 Down syndroom gevallen gerapporteerd. We mogen op grond hiervan verwachten dat er ten aanzien van het aantal Down syndroom gevallen geen ernstige onderrapportage is. Uit Tabel 7 blijkt dat de DR, FPR en OAPR zoals vastgesteld in dit rapport, binnen modelmatig bepaalde boven- en ondergrenzen blijven. Daarmee is dus feitelijk de kwaliteit van het huidige programma verantwoord.

Het aantal NBD zwangerschappen in deze studie is te laag om vast te stellen of het huidige programma voor de risicoschatting voor NBD voldoet aan de criteria. Er worden twee afkapgrenzen gehanteerd voor de risicoschatting op NBD; een afkapgrens van 2,5 MoM bij eenlingzwangerschappen en een van 4,5 MoM bij tweelingzwangerschappen. Als alternatief wordt ook wel het risico op een kind met NBD gebaseerd op basis van de AFP MoM en het *à priori* risico van een zwangere op een kind met een NBD (1 in 710 in de door ons gebruikte software). De keuze voor de MoM-afkapgrens van 2,5 is in zwang geraakt na het uitkomen van een standpunt van de Nederlandse vereniging Obstetrie en Gynaecologie over serumscreening (NVOG, 1997). Indien een afkapgrens van 1 in 250 was gehanteerd voor NBD was de DR voor NBD in deze studie uitgekomen op 50% (Tabel 6). Deze afkapgrens zou wel geleid hebben tot een iets hogere FPR. Verdere analyse van de NBD risicoschattingen uit onze database kan leren of de keuze van afkapgrens heroverwogen dient te worden.

In dit rapport is voor de eerste keer een overzicht opgenomen van alle gevonden Down syndroom en NBD zwangerschappen (Tabel 6). Dit overzicht illustreert dat de triple test uitslagen van niet-ontdekte Down syndroom zwangerschappen ('fout negatieven') in twee groepen uiteenvallen. Er zijn uitslagen die een risico opleveren die net buiten de afkapgrens vallen (1999, casus 3, 2000-2001, casus 5 en 12). Bij dit soort zwangerschappen moet eerst door heranalyse van het monster en nader onderzoek van de status van de zwangere worden uitgesloten dat er fouten gemaakt zijn bij de analyse of bijvoorbeeld bij het vaststellen van de zwangerschapsduur bij bloedafname. Bij het ontbreken daarvan zijn dit soort uitslagen vanuit de statistische principes van de triple test te verklaren. Er zal bij iedere gehanteerde afkapgrens sprake zijn van gemiste Down syndroom zwangerschappen, dat is nl. een inherente eigenschap van de test. Opvallender zijn de zwangerschappen waarvan de triple test uitslagen volstrekt normaal lijken (2000-2001, casus 15 en 16). Hier kan nader onderzoek van die zwangerschappen meer licht werpen op de fysiologische oorzaken van het ontbreken van de typische AFP, uE3 en hCG-MoM waarden die doorgaans bij Down syndroom zwangerschappen gevonden worden..

In paragraaf 3.11 wordt gemeld dat gedurende de rapportageperiode 34 maal een hoog risico op een zwangerschap van een kind met een trisomie van chromosoom 18 (Edwards syndroom) is afgegeven. In twee van de 29 gevallen waarin de uitkomst van de zwangerschap werd ontvangen was sprake van een chromosomale afwijking. Eénmaal was dat met

zekerheid een geval van Edwards syndroom. Eénmaal gaven de details van de uitkomst van de zwangerschap aan dat het om een geval van Edwards syndroom zou kunnen gaan ((cheilopalatoschisis en klompvoetjes). Op basis van deze gegevens mag geconcludeerd worden dat de risicoschatting voor Edwards syndroom een DR oplevert van minstens 50% en misschien 75 of 100%.

De vraag is hoe de triple test zich als risicoschattende test voor Down syndroom en NBD screening zal handhaven in het ontluikende nationale programma voor Down syndroom screening. In de jaren na de rapportageperiode heeft de 1^e trimester test de triple test als test van keuze volledig verdrongen. De prognose voor 2004 is dat er zo'n 3000 triple testen worden uitgevoerd bij het RIVM, tegen 13000 1^e trimester testen. Toch zal, voor de zwangere die door omstandigheden pas laat in haar zwangerschap de beslissing over risicoschattende testen kan nemen, de triple test als alternatief beschikbaar moeten blijven. Daarnaast is het de enige biochemische test voor een risicoschatting voor NBD. Tot de beoogde introductie van de tweede trimester screeningsecho een feit is zal de triple test dus ook voor NBD risicoschatting een rol blijven vervullen. In totaal zal het landelijk waarschijnlijk om enkele honderden tot duizenden triple testen gaan, die gecentraliseerd bij één laboratorium uitgevoerd dienen te worden.

Literatuur

- Cuckle HS, Arbuzova S. Multimarker maternal serum screening for chromosomal abnormalities. In: Milunski A. editor. Genetic disorders and the fetus. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2004: 795-835
- Gezondheidsraad. Prenatale screening. Down syndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag. Gezondheidsraad 2001; publicatie nr. 2001/11
- Hagenaars, A.M. Opsporing van foetale neuralebuisdefecten door middel van de bepaling van alpha-1-foetoproteïne in maternaal serum. Eindrapportage over de jaren 1977-1990. RIVM rapport 199101005. 1997
- Hagenaars, A.M. Risicobepaling op foetaal Down syndroom en neuralebuisdefecten door middel van alpha-1-foetoproteïne, ongeconjugerd oestriol en humaan choriongonadotropine in maternaal serum. Rapportage over de periode 1991 t/m 1996. RIVM rapport 199101006. 1998
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 304 (1992): 867-9.
- Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br-J-Obstet-Gynaecol* 101 (1994): 782-6.
- NVOG. Serumscreening naar neuralebuisdefect en Downsyndroom. Standpunt nr. 6. februari 1997
- Peled Y, Gilboa Y, Perri T, Shohat, M., Chen, R., Bar, J., Hod, M., Pardo, J. Strict glycemic control in diabetipregnancy-implications for second-trimester screening for Down syndrome. *Prenat-Diagn* 23 (2003): 888-90.
- Sancken U, Bahner D. The effect of thermal instability of intact human chorionic gonadotropin (hCG) on the application of its free beta-subunit (free beta hCG) as a serum marker in Down syndrome screening. *Prenat-Diagn*; 15 (1995): 731-8.
- Schielen PCJI, Hagenaars AM, Elvers LH, Loeber JG. 2002. Risicoschatting voor Down syndroom / neuralebuisdefecten door analyse van triple test parameters in maternaal serum 1995-1999. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Rapportnr. 199101007/2002.
- Schielen, P.C.J.I., Elvers, L.H., Loeber, J.G. 2003. Down syndroom risicoschatting in het 1e trimester door bepaling van PAPP-A en vrij β -hCG in serum. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Rapportnr. 199101008/2003.
- Schielen, PCJI, Loeber, JG. Organisatie van een landelijk screeningsprogramma voor Downsyndroom en neuralebuisdefecten. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 29 (2004): 188-191
- Schielen, PCJI., Van Lith, JMM., Loeber, JG. 2004. Medisch Contact 39 (2004): 1516-18.
- Spencer K, Macri JN, Carpenter P, Anderson R, Krantz DA. Stability of intact chorionic gonadotropin (hCG) in serum, liquid whole blood, and dried whole-blood filter-paper spots: impact on screening for Down syndrome by measurement of free beta-hCG subunit. *Clin-Chem* 39 (1993).1064-8.
- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J. Med. Screening*; 4 (1997): 181-246.

Bijlage 1 Berekening DR, FPR, OAPR

De prestaties van een risicoschattende test als de triple test 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 'hoog risico' 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 'hoog risico' afgegeven testen gedeeld door het totaal aantal uitslagen zonder afwijkingen.

Twee andere manieren om de prestaties van de triple test 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 triple test 'hoog risico' 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 triple test 'geen hoog risico' is.

Het bovenstaande wordt toegelicht met het onderstaande getallenvoorbeeld.

		Resultaat zwangerschap		
		Geen afwijking	Down syndroom	
Afgegeven risico	Niet verhoogd	9217	5	9222
	Verhoogd	1463	41	1504
		10680	46	10726

Percentage Onterecht verhoogd (False positive rate (FPR))	$(1463 / 10680) \times 100$	13,7
Percentage Terecht verhoogd (Detection Rate (DR))	$(41 / 46) \times 100$	89
Positief voorspellende waarde	$(41 / 1504) \times 100$	2,7
Negatief voorspellende waarde	$(9217 / 9222) \times 100$	99,95
Odds of being affected given a positive result (OAPR)	$1:(1463 / 41)$	1:36

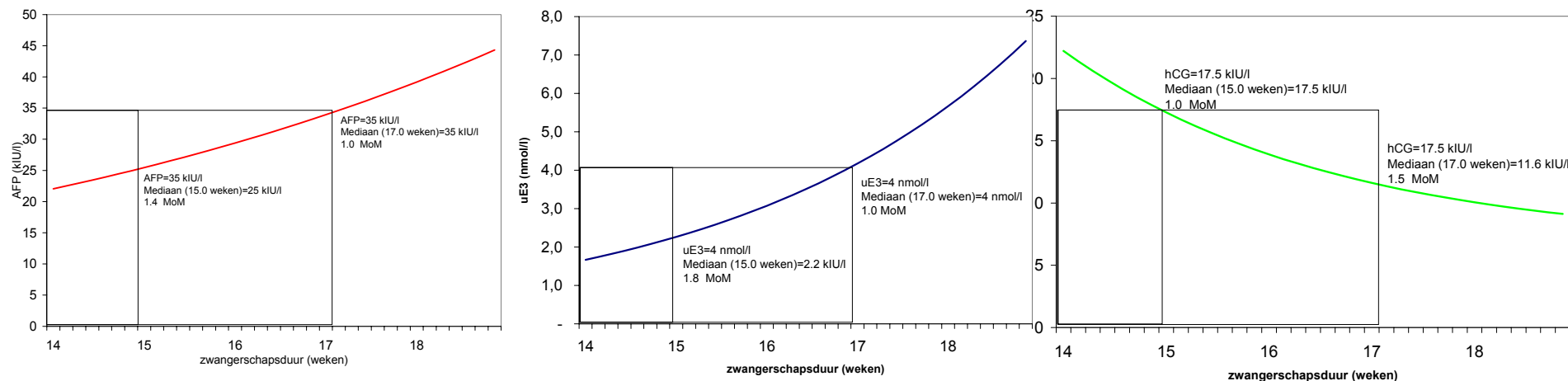
Bijlage 2 Principe berekening risicoschatting

Van concentratie naar risicoschatting

De omrekening van de concentraties van AFP, uE3 en hCG naar een risicoschatting voor Down syndroom kent feitelijk drie stappen. De concentraties 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 triple test parameters gecombineerd met het leeftijdsrisico van de zwangere tot een finale Down syndroom risicoschatting. Hieronder worden de drie stappen nader toegelicht.

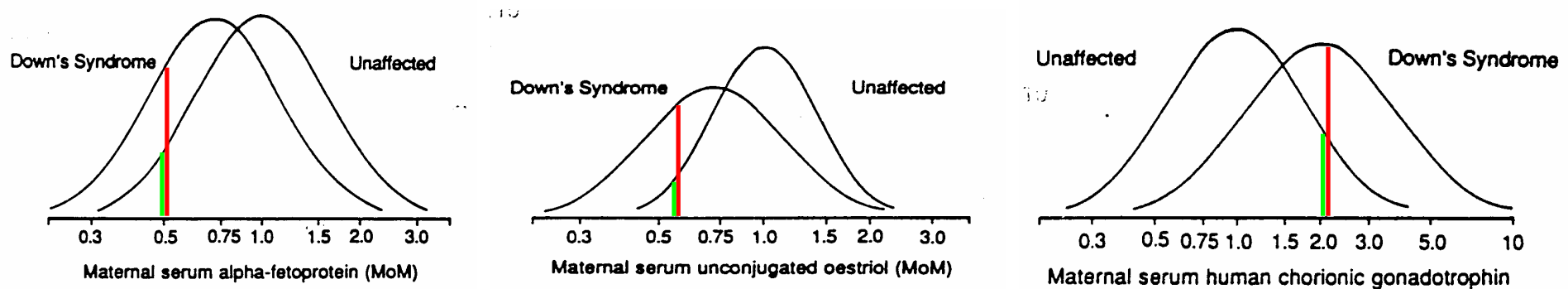
Van concentratie naar MoM (minimaliseren invloed zwangerschapsduur op hoogte triple test parameters):

De relatie tussen de mediane waarde en de zwangerschapsduur wordt bepaald door een modelmatige benadering (gewogen regressie-analyse) van een groot aantal AFP, uE3 en hCG bepalingen. Een individuele gemeten concentratie kan vervolgens uitgedrukt worden als een aantal keren de mediane waarde bij een bepaalde zwangerschapsduur. Een AFP concentratie van 35 kIU/l (zie onderstaande figuur) krijgt dus pas betekenis in relatie tot de zwangerschapsduur; bij 15 weken is die 1,4 MoM, bij 17 weken 1,0 MoM



Van MoM naar LR (omzetten triple test concentratie als MoM in likelihood (waarschijnlijkheids-) ratio's

In de onderstaande figuur is de relatie weergegeven tussen de verdeling van AFP-MoM voor de normale populatie en voor de populatie van Down syndroom zwangerschappen. In het onderstaande voorbeeld is er sprake van een MoM AFP van 0,5, een uE3 van 0,6 en een hCG-MoM van 2,0. 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 onderstaande figuren is de LR voor AFP ca. $\frac{2}{1}=2$, de LR voor uE3 is ca. $\frac{3}{1}=3$ en voor hCG is de LR ca. $\frac{1,5}{1}=1,5$. Met andere woorden; een AFP-MoM van 0,5 hoort eerder bij de Down syndroom populatie dan bij de populatie van normale zwangerschappen, en dat geldt ook voor een uE3-MoM van 0,55 en een hCG-MoM van 2,0



Van LR naar risico (combinatie LR en leeftijdsrisico tot een triple test risico).

Stel; een zwangere van ca. 35 jaar heeft een leeftijdsrisico a 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 triple test te neutraliseren) en LR (om MoM om te zetten in een kansschatting) een triple test risicoschatting te maken mag nu het leeftijdsrisico als een 'odds ratio' geschreven (dus als '1:p') worden vermenigvuldigd met de LR voor de triple test parameters;

$$2(\text{LR-AFP}) \times 3(\text{LR-uE3}) \times 1,5(\text{LR-hCG}) \times 1:425 = 9:425 \approx 1:425/9 \approx 1:47$$

Bijlage 3 Triple test formulier en post partum formulier



Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Triple test formulier

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.)
Lab 13, VZ13, Pk 22, Lg v. Dr. Pieter Schreier
Antwoordnummer 3205
1130 VS Bilthoven

Belangrijk! Lees eerst de toelichting op de achterzijde van het aangehechte post partum formulier

Aanvraag risicoschatting voor: ☐ Down syndroom en NBD ☐ Alleen Down syndroom ☐ Alleen NBD

Post partum gegevens (over de afloop van de zwangerschap) zijn van vitaal belang voor validatie triple test

☐ Zwangere geeft toestemming voor het schriftelijk inwinnen van post partum gegevens
 (geef (na invullen!) het aangehechte post partum formulier mee aan de zwangere).

Datum bloedafname - - 20

Zwangerschapsduur *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 ☐ ☐
 - NBD ☐ ☐ zo ja: ☐ 1 x ☐ 2 x of meer
- Andere (erfelijke) afwijkingen in de familie ☐ ☐ zo ja: welke:
- Vaginaal bloedverlies ☐ ☐ zo ja: dd: - - 20
- Vlokkentest uitgevoerd ☐ ☐ zo ja: dd: - - 20
- Gebruik geneesmiddelen ☐ ☐ zo ja: welke:
- Roken ☐ ☐ zo ja: sigaretten/dag
- Ras ☐ Kaukasisch ☐ Negroid/Afrikaans ☐ Oriëntaals
- ☐ Anders, nl

Voor alle informatie over de tripletest: <http://www.rivm/tripletest>

IEP-F025 02/2002

rivm

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Let op
**Geef dit post partum 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.

Geboortedatum: - - - - -
Gewicht bij geboorte: - - - - - gram
Meerlingzwangerschap: ☐ nee ☐ ja zo ja: hoeveel - - -
Geslacht: jongen / meisje (doorhalen wat niet van toepassing is)
Chromosomale afwijkingen: ☐ geen ☐ Down syndroom (trisomie chromosoom 21)
☐ anders, nl. - - -
Neuraalbuisdefecten: ☐ geen ☐ Open ruggetje (spina bifida); open schedel (anencefalie)
☐ anders, nl. - - -
Andere aangeboren afwijkingen: ☐ nl. - - -
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 triple test te waarborgen. Daarnaast worden de gegevens gebruikt voor de beantwoording van met de triple 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 de triple test, en vervolgens worden uw gegevens geanonimiseerd. Dat wil zeggen dat er geen koppeling meer is tussen de gegevens van uw triple test en 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 Behandelingen 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.