

Kwaliteitscontrole parameters van de Nederlandse Down-, Edward- en Patausyndroom screening met de eerste trimester combinatietest, 2018

Laboratorium: star-shl, Rotterdam

Sandra Imholz (auteur),
Geschreven vanuit de referentiefunctie
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
Centrum Gezondheidsbescherming (GZB)
Afdeling Biologische geneesmiddelen, Screening en Innovatie (BSI)

Inhoudsopgave

1 Inleiding - 3

2 Onderzoeksmethode - 4

3 Resultaten - 5

3.1 Aantal testen, zwangerschapsduur en maternale leeftijd - 5

3.2 A priori leeftijdsrisico en percentage 'hoog risico' uitslagen - 9

3.3 Evaluatie van laboratorium parameters - 11

4 Conclusie - 19

5 Aanbevelingen - 20

1 Inleiding

Sinds 1 januari 2007 wordt iedere zwangere in Nederland in de gelegenheid gesteld om, indien gewenst, gebruik te maken van de eerste trimester combinatietest (CT). De CT is een niet-invasieve screeningsmethode om de kans te bepalen op drie chromosomale afwijkingen: Downsyndroom (trisomie 21; T21), Edwardssyndroom (trisomie 18; T18) en Patausyndroom (trisomie 13; T13). De kansberekeningstest is gebaseerd op twee biochemische parameters (pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) en de vrije beta subunit van humaan chorion gonadotrofine (f β -hCG)) in combinatie met een echoscopische nekplooimeting (Nuchal Translucency; NT) en de maternale leeftijd. Hiertoe vindt de benodigde bloedafname plaats tussen de negende en veertiende week van de zwangerschap, en de nekplooimeting vindt plaats wanneer de foetus een kruin-stuit-lengte heeft van 45-84 mm.

Als de berekende kans op een trisomie gelijk of hoger is dan 1 op 200 (bijvoorbeeld 1 op 50) kan met een invasief vervolgonderzoek (zoals een vlokentest of vruchtwaterpunctie) worden onderzocht of er inderdaad sprake is van een trisomie. Het wordt aangeraden om deze invasieve onderzoeken pas ná een hoog risico uitslag van de CT te doen als zekerheid over de uitkomst door zwangere gewenst is, omdat invasief onderzoek in zeldzame gevallen kan leiden tot een miskraam. Sinds 1 april 2014 wordt bij een verhoogd risico de Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT), gebaseerd op foetaal DNA in het bloed van de moeder, als extra vervolgonderzoek aangeboden in een studieverband (TRIDENT-1). Sinds april 2017 wordt ook de NIPT aangeboden als eerste prenatale test op Down-, Edwards- en Patausyndroom binnen het studieverband van de TRIDENT-2 studie. Hierdoor kozen vele vrouwen voor de NIPT en niet meer voor de CT. Vanwege teruglopende aantallen in 2018 zijn alle CT bloedanalyses gecentraliseerd in het laboratorium van star-shl te Rotterdam.

Om de kwaliteit van de CT te bewaken zijn er kwaliteitscontrole-richtlijnen voor de screeningstest en het laboratorium ontwikkeld vanuit het "Centraal Orgaan" (vanaf juli 2016 Programma Commissie Prenatale Screening), het besluitvormend orgaan voor de prenatale screening. Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB-RIVM) is in opdracht van het ministerie van VWS de regiehouder van het screeningsprogramma, en heeft een referentiefunctionaris (GZB-RIVM) opdracht gegeven de kwaliteit te bewaken. In dit - in opdracht van het CvB en namens het Nederlandse Downsyndroom screeningslaboratorium geschreven - rapport, staan de prestatie indicatoren met betrekking tot de combinatietest van het Nederlandse screeningslaboratorium star-shl. Met dit jaarrapport wordt voldaan aan de opdracht om de kwaliteit van de CT te bewaken.

Het centrale laboratorium star-shl participeert voor de monitoring van de kwaliteit in de UKNEQAS rondzending. Daarnaast is er nauw contact met de referentiefunctionaris om de kwaliteit van de test continue te waarborgen.

2 Onderzoeksmethode

Het laboratorium voert de combinatietest uit volgens de landelijke afspraken zoals die zijn vastgelegd door de Programma Commissie Prenatale screening¹. De totale kansberekening inclusief nekplooiemeting kan óf centraal gedaan worden in het laboratorium met Lifecycle 4.0 (3.2M) software (PerkinElmer Life Sciences, Turku, Finland) óf perifeer in een van de echocentra met de Fetal Medicine Foundation / Astraia software.

Op 1 okt 2013 is er een nieuwe mediaaanaanpassing van de PAPP-A doorgevoerd. Vanaf 12 juli 2013 zijn de instellingen voor etniciteit aangepast omdat de MoM waarden niet op de achtergrond voor etniciteit werden gecorrigeerd. Vanaf 9 december 2015 wordt gebruik gemaakt van Lifecycle 4 (3.2M).

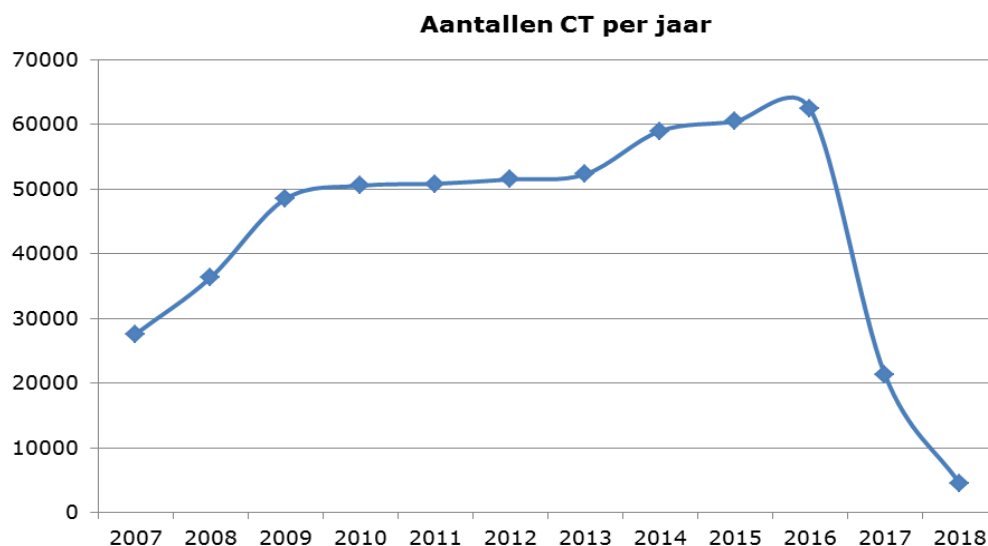
Voor deze kwaliteitsrapportage heeft het screeningslaboratorium star-shl gegevens tot en met 2018 beschikbaar gesteld. Deze gegevens zijn gebruikt om uitvoering van het laboratoriumgedeelte van de eerste trimester CT te controleren en te bewaken.

¹<https://www.rivm.nl/documenten/kwaliteitseisen-voor-laboratorium>

3 Resultaten

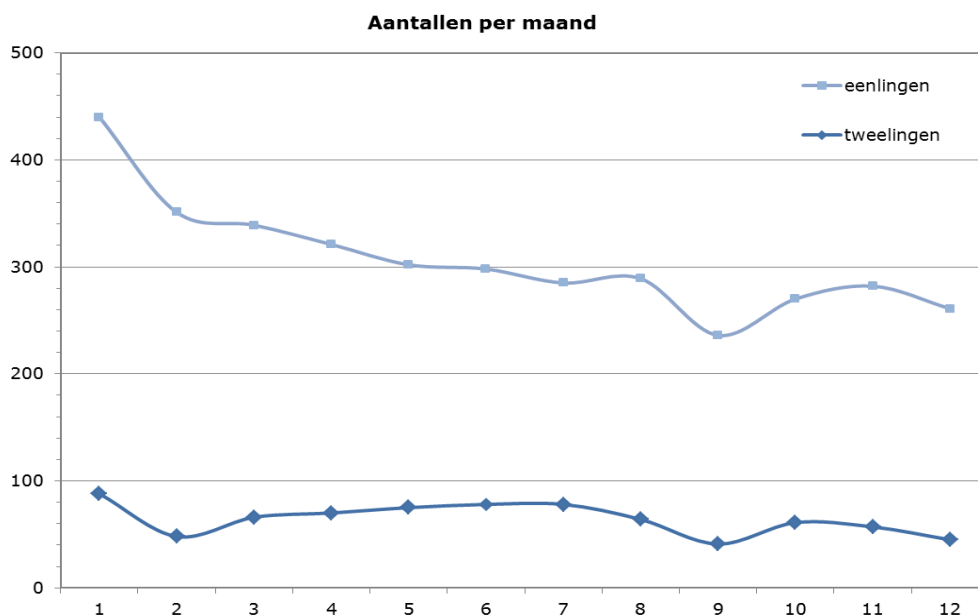
3.1 Aantal testen, zwangerschapsduur en maternale leeftijd

Het totaal aantal geanalyseerde combinatietesten in 2018 was 4445. Het totaal aantal geanalyseerde monsters in de Nederlands laboratoria tussen 2007 en 2018 staat weergegeven in Figuur 1.



Figuur 1: Aantal geanalyseerde monsters tussen 2007 en 2018.

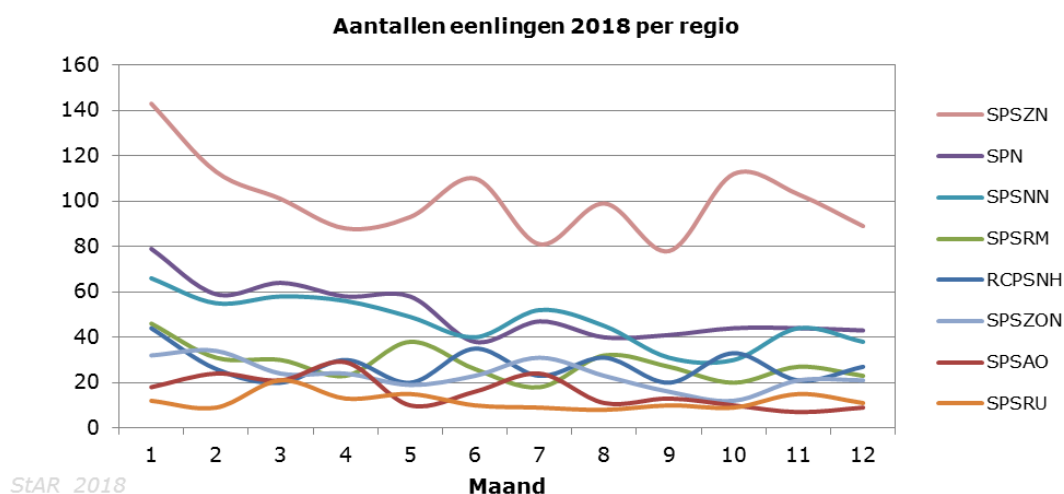
Het aantal geanalyseerde "eenlingen en tweelingen" monsters in het Nederlands star-shl laboratorium per maand in 2018 staat weergegeven in Figuur 2.



StAR 2018

Figuur 2: Aantal geanalyseerde monsters per maand in 2018.

In Figuur 3 zijn de aantal geanalyseerde eenlingen gesplitst op basis van de locatie van de zorginstelling zoals aangegeven in Peridos horend bij de 8 verschillende Nederlandse regionale centra.



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

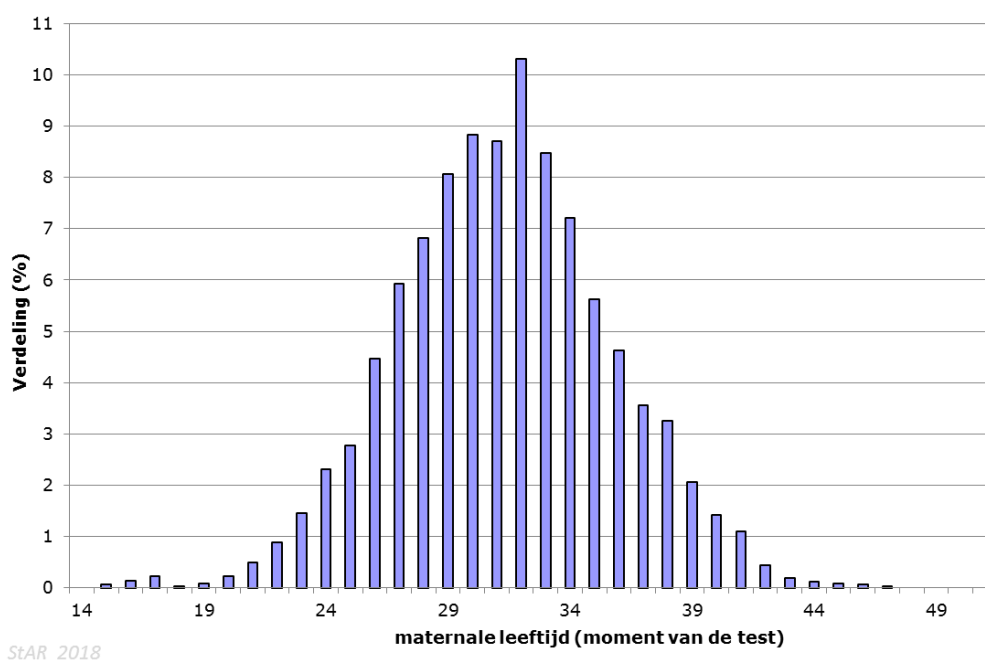
De Nederlandse regionale centra zijn:

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 Zuidoost Nederland (SPSZON)
7. Stichting Prenatale Screening Amsterdam en Omstreken (SPSAO)
8. Stichting Prenatale Screening Regio Utrecht en omstreken (SPSRU)

Tabel 1: 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 analyse	3648
Aantal complete kansberekeningen (%)	1618 (44%)

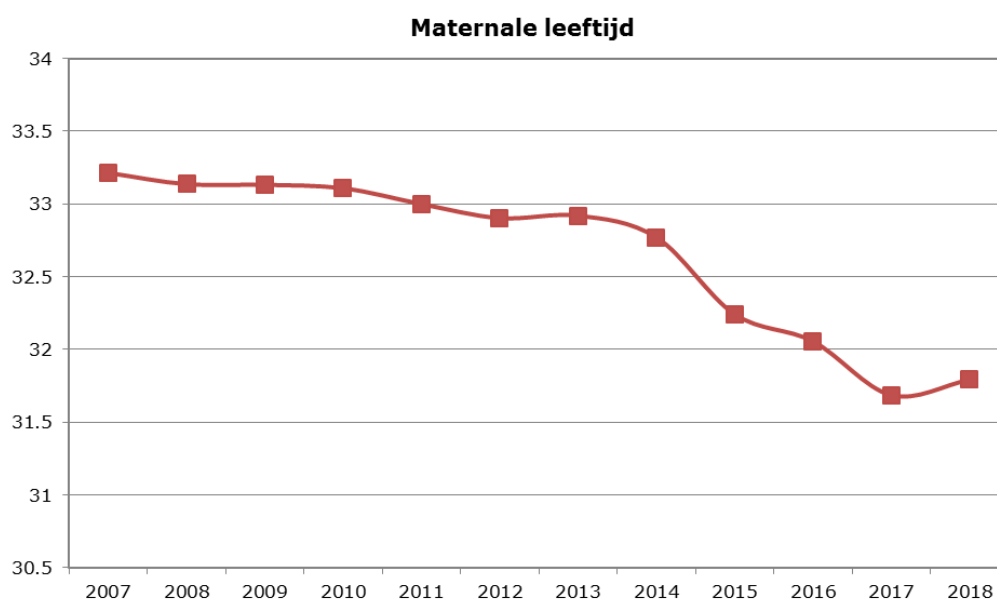
De mediane leeftijd van zwangeren die een CT ondergingen was 31.8 jaar in 2018 (Figuur 4).



Figuur 4: Verdeling maternale leeftijd op het moment van de test.

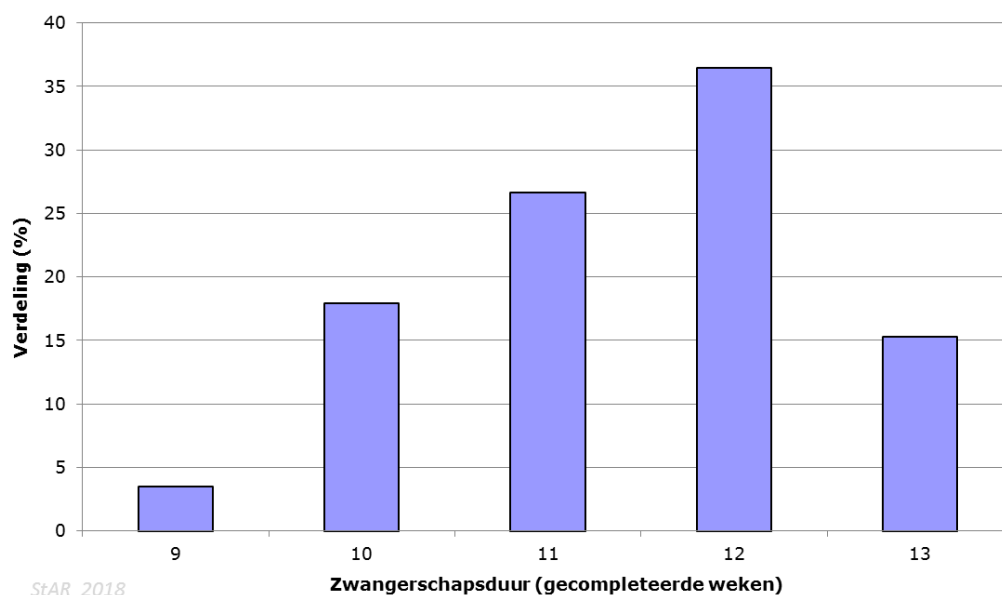
Maternale leeftijd	
Minimum	15.4
Maximum	47.0
Mediaan	31.8

De dalende trend die waarneembaar is in de mediane maternale leeftijd per jaar, lijkt te stabiliseren in 2018 (Figuur 5).



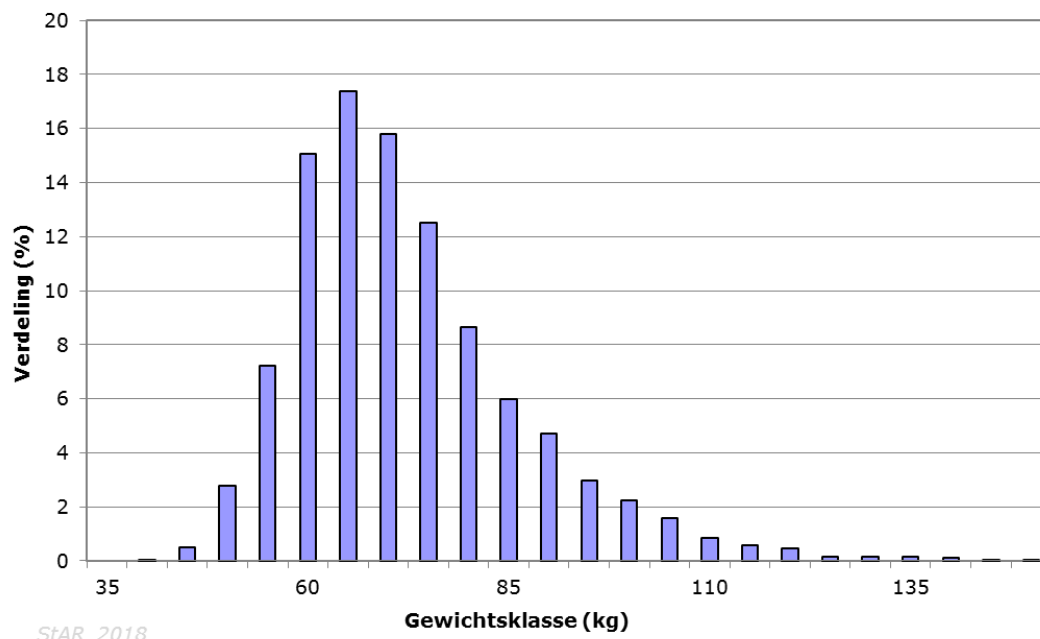
Figuur 5: Mediane maternale leeftijd van vrouwen die een combinatietest ondergingen in 2007-2018.

De zwangerschapsduur ten tijde van de bloedafname varieert (Figuur 6).



Figuur 6: Verdeling van de zwangerschapsduur in weken op het moment van bloedafname in 2017.

Het mediane gewicht van zwangeren die een CT ondergingen was 68 kg in 2018 (Figuur 7).



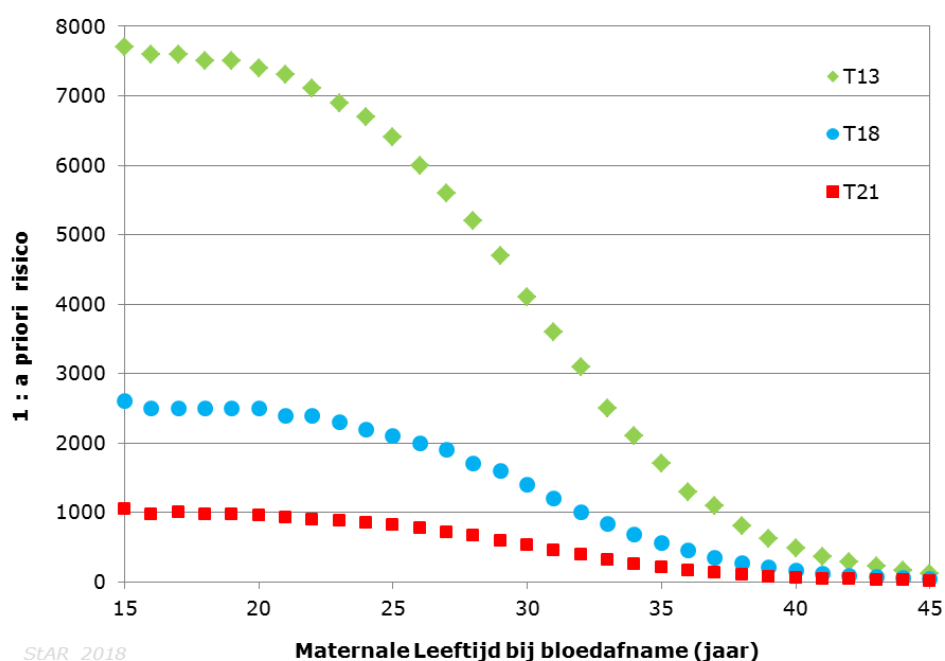
Figuur 7: Verdeling maternaal gewicht.

Maternaal gewicht	
Minimum	40.0
Maximum	152.0
Mediaan	68.0

3.2 A priori leeftijdsrisico en percentage 'hoog risico' uitslagen

In Nederland vindt de biochemie berekening plaats in het screeningslaboratorium. De totale gecombineerde kans inclusief de nekplooiemeting kan óf in het laboratorium, óf perifeer bij de echoscopist berekend worden. Het laboratorium gebruikt hiervoor de LifeCycle software, de perifere berekening gebeurt met Fetal Medicine Foundation/Astraia software. De complete LifeCycle kansberekeningen worden door 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.

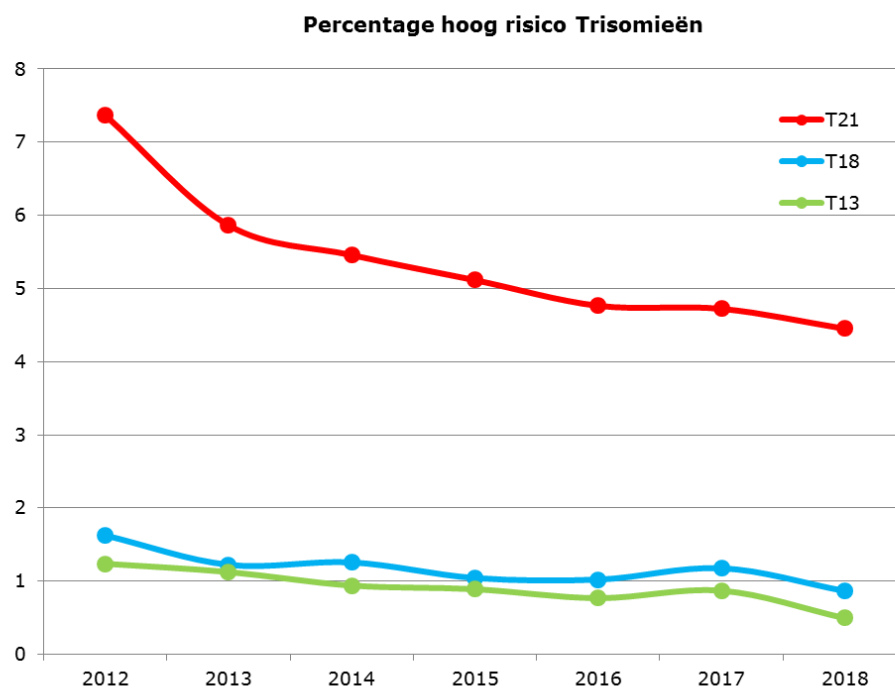
De verdeling van het leeftijdsrisico voor de drie trisomieën gebaseerd op 3648 monsters staat weergegeven in Figuur 8.



Figuur 8: Verband tussen a priori kans op een zwangerschap van een kind met Down-, Edwards- en Patau syndroom 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 Patau syndroom. Voor de overige 56% wordt perifeer een kansberekening uitgevoerd. De afkappgrens 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 Patau syndroom 0,49% (0,87% in 2017).

Het totaal percentage 'hoog risico' uitslagen over de jaren 2012-2018 is uitgezet in Figuur 9 (voor zover deze gegevens voorhanden waren).



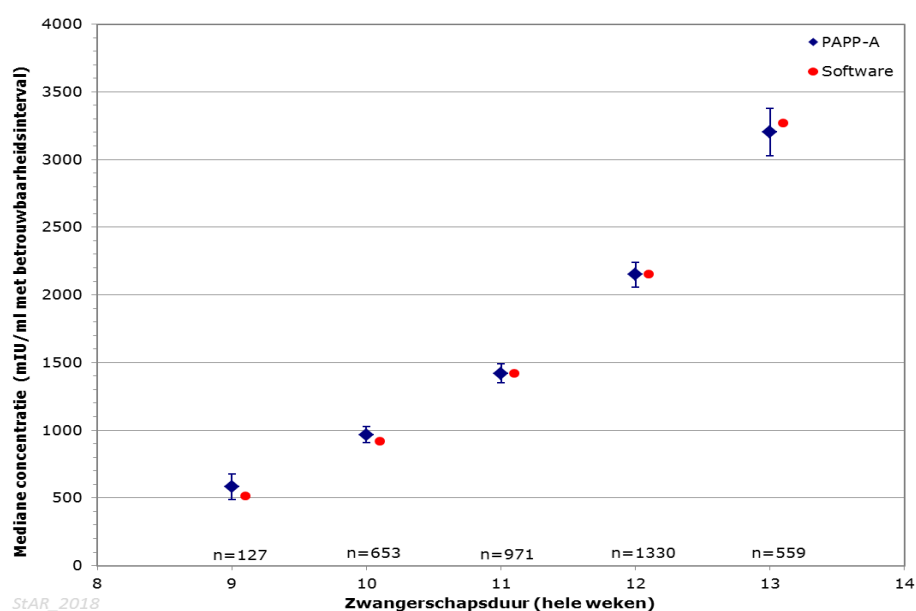
Figuur 9: Percentage 'hoog risico' uitslagen voor zover deze bekend waren voor trisomie 21, 18 en 13.

3.3 Evaluatie van laboratoriumparameters

Voor een betrouwbare kansberekening zijn een aantal kritische voorwaarden voor instellingen en parameters van de kansberekeningssoftware van belang. De concentraties van PAPP-A worden hoger en van f β -hCG lager gedurende het verloop van de zwangerschap van de 9^e naar de 13^e week. Gemeten concentraties worden omgezet in 'Multiple Of the Median' (MoM) die gecorrigeerd wordt voor het maternale gewicht. Deze relatie is gedefinieerd in de software, en de gegevens van het laboratorium moeten zich conform deze relatie verhouden.

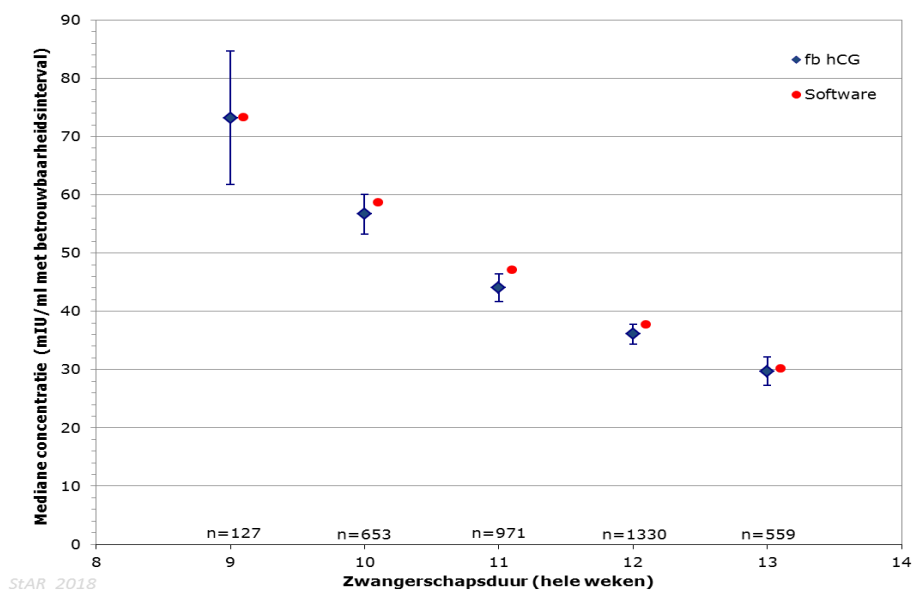
Verder ligt bij een goed gedefinieerde gemodelleerde mediane vergelijking de maandelijkse MoM gemiddeld op 1,0 en is de logMoM Gaussiaans verdeeld. De evaluatie van deze parameters uit 2018 is hieronder beschreven.

In Figuren 10 en 11 zijn de mediane serum concentraties van PAPP-A en f β -hCG voor de verschillende zwangerschapsduren weergegeven.



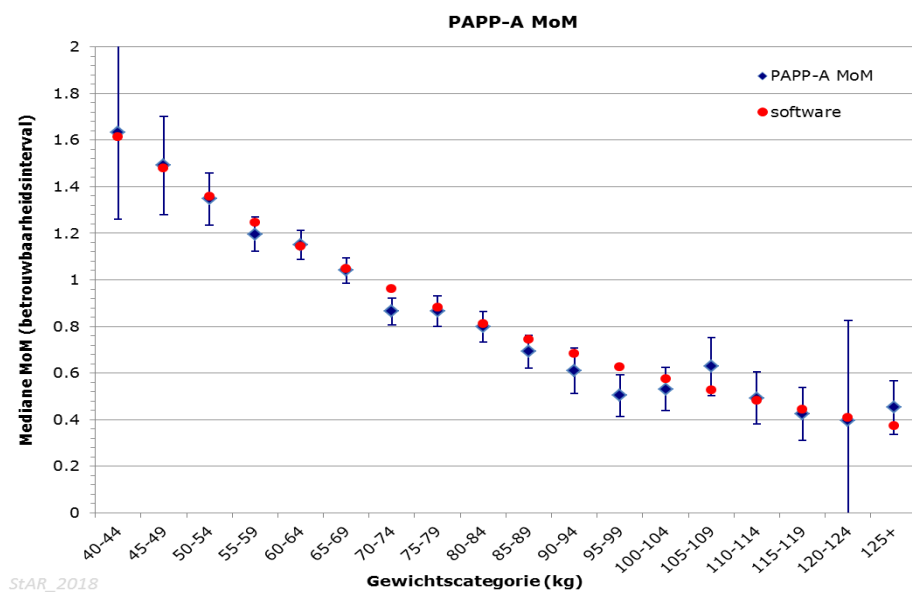
Figuur 10: Verband tussen de serumconcentratie PAPP-A en zwangerschapsduur.

Noot: de rode symbolen geven de mediane concentraties aan zoals gedefinieerd in de Star-SHL kansbepalingssoftware bij een gewicht van 67kg (het mediane gewicht van de screeningspopulatie) op de derde dag van de betreffende zwangerschapsweek.

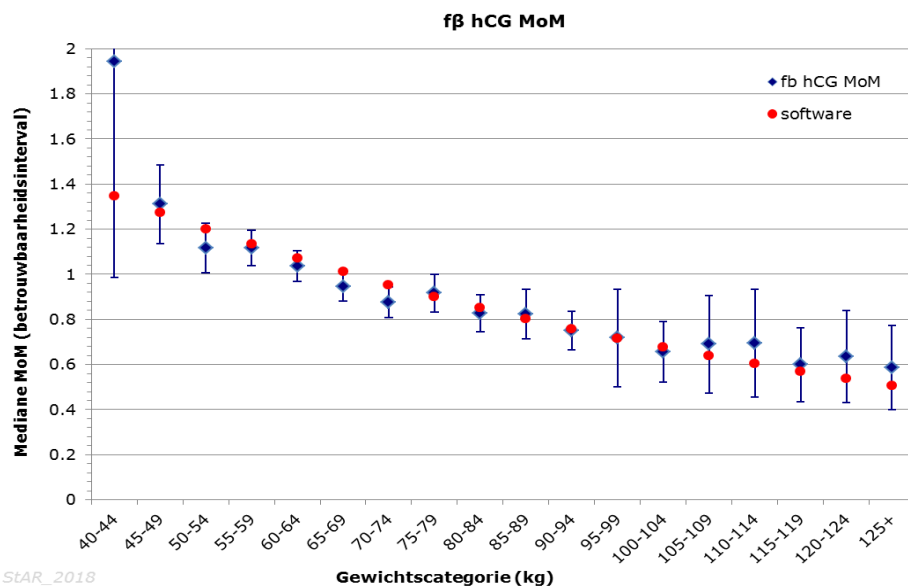


Figuur 11: Verband tussen de β -hCG serumconcentratie en zwangerschapsduur.
 Noot: de rode symbolen geven de mediane concentraties aan zoals gedefinieerd in de Star-SHL kansbepalingssoftware bij een gewicht van 67kg (het mediane gewicht van de screeningspopulatie) op de derde dag van de betreffende zwangerschapsweek.

Figures 12 and 13 give the relation between the for the weight uncorrected MoMs and the maternal weight.

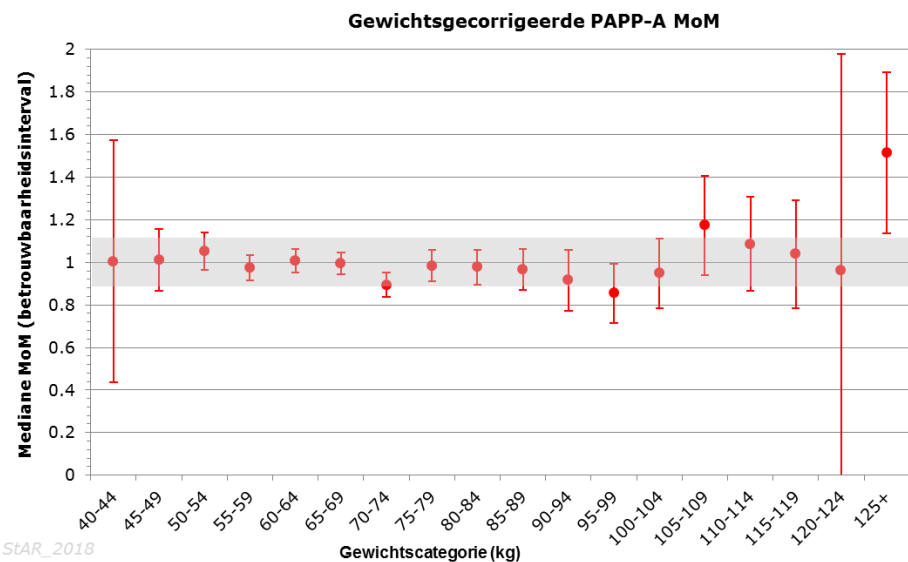


Figuur 12: Verband tussen de mediane MoM PAPP-A en het maternale gewicht.
 Noot: de rode symbolen geven de gewichtscorrectie aan zoals gedefinieerd in de kansbepalingssoftware.

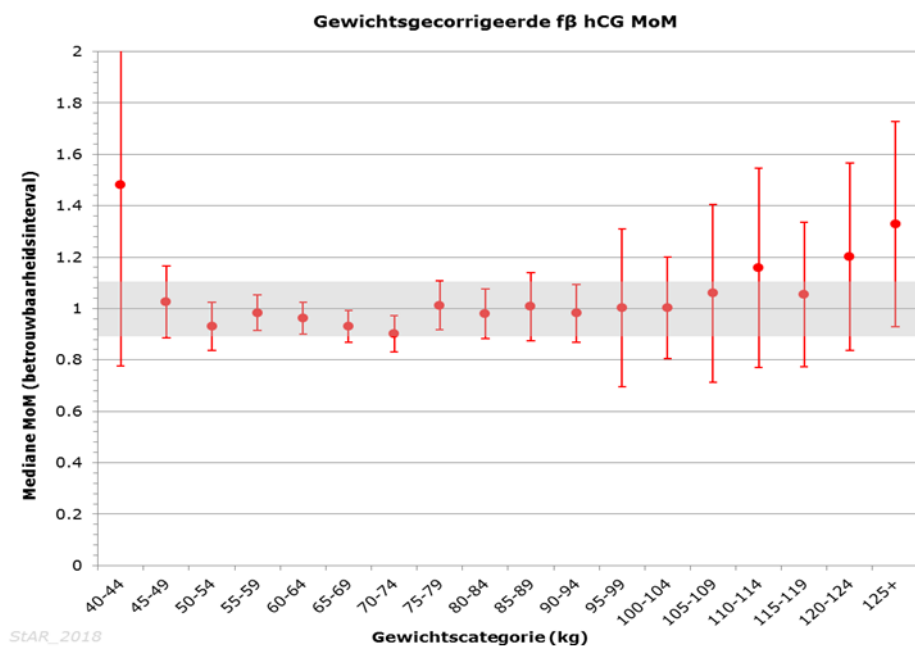


Figuur 13: Verband tussen de mediane MoM fβ-hCG en het maternale gewicht.
 Noot: de rode symbolen geven de gewichtscorrectie aan zoals gedefinieerd in de kansbepalingssoftware.

In Figuren 14 en 15 zijn de gewicht gecorrigeerde mediane MoMs per gewichtscategorie weergegeven.
 In de lage en hoge gewichtsklassen is sprake van grote spreiding als gevolg van het kleine aantal gegevens in die klassen.



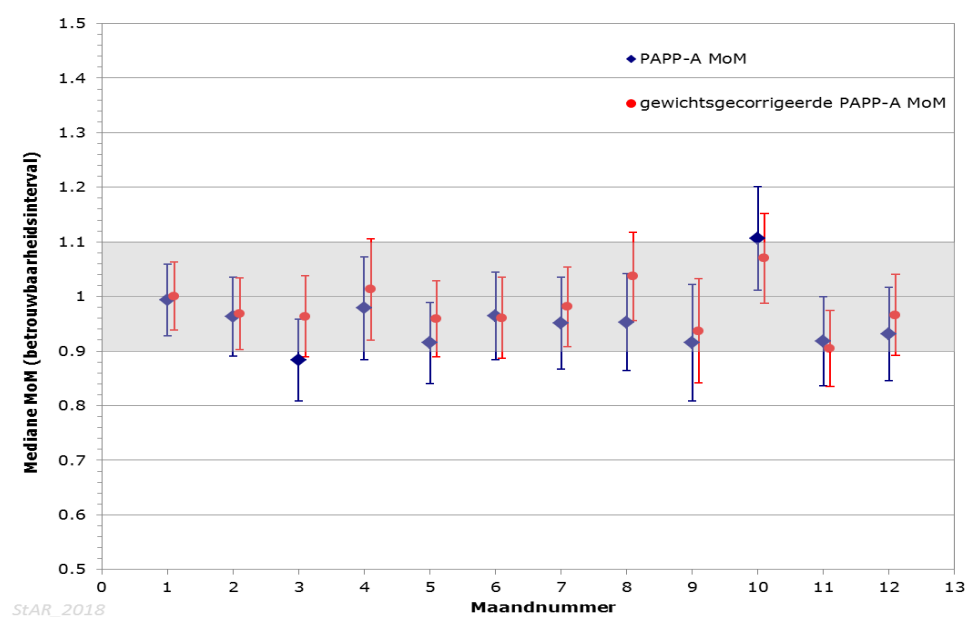
Figuur 14: Verband tussen de gewicht gecorrigeerde mediane MoM PAPP-A en het maternale gewicht.



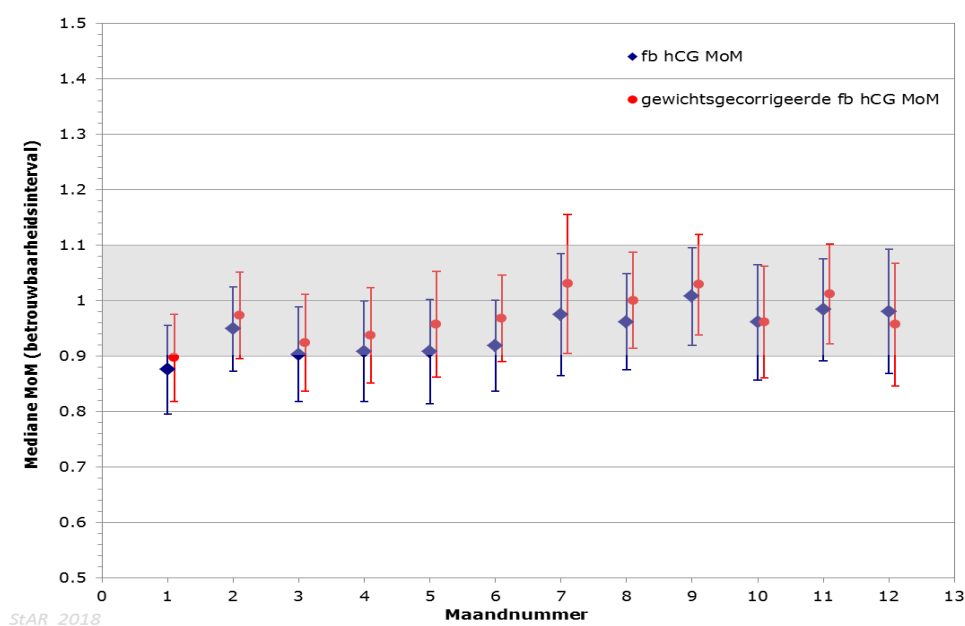
Figuur 15: Verband tussen de gewicht gecorrigeerde mediane MoM fβ-hCG en het maternale gewicht.

Maandelijks mediane MoM van PAPP-A, fβ-hCG en NT

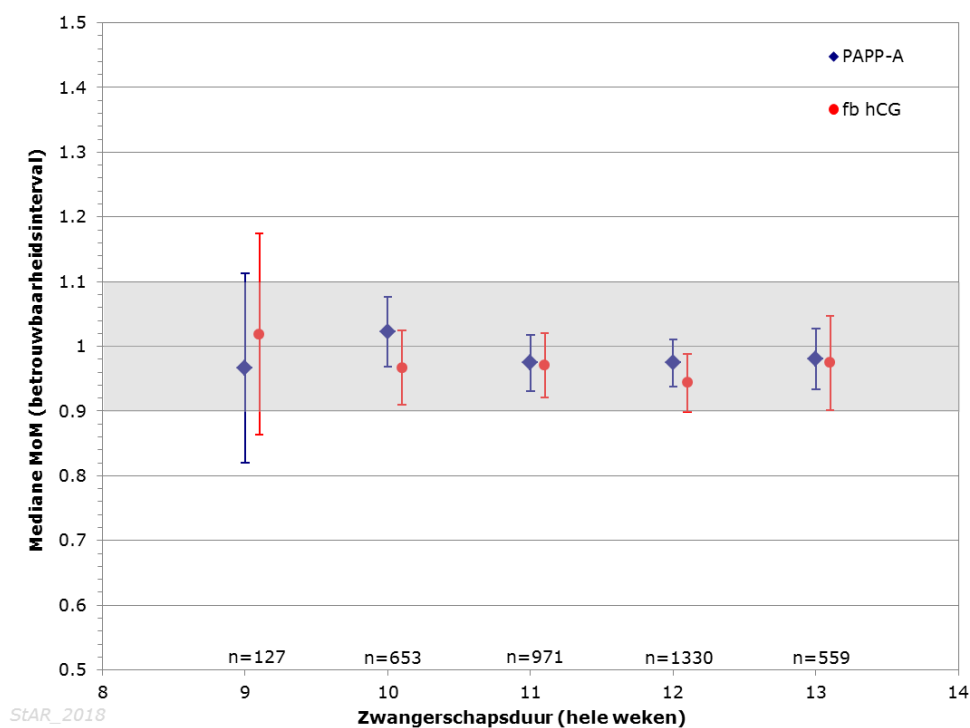
Gegevens die betrekking hebben op de maandelijks mediane MoM staan in Figuren 16 en 17. Uit de gegevens blijkt dat over het algemeen de MoMs tussen de 0,9 en 1,1 liggen (landelijk afgesproken grenswaardes). Echter, vanwege de teruglopende aantallen was er in 2018 twee keer een MoM boven of onder dit bereik. Omdat dit nooit langer dan 3 maanden aaneengesloten was, wat volgens de kwaliteitsdocumenten de maximale duur mag zijn, is er in 2018 geen mediaan her berekend. De mediane MoM per zwangerschapsduur is weergegeven in Figuur 18. De NT gegevens gebruikt in Figuur 19 zijn alleen bekend van zwangeren, waarvan een complete kansberekening is aangeleverd door het laboratorium.



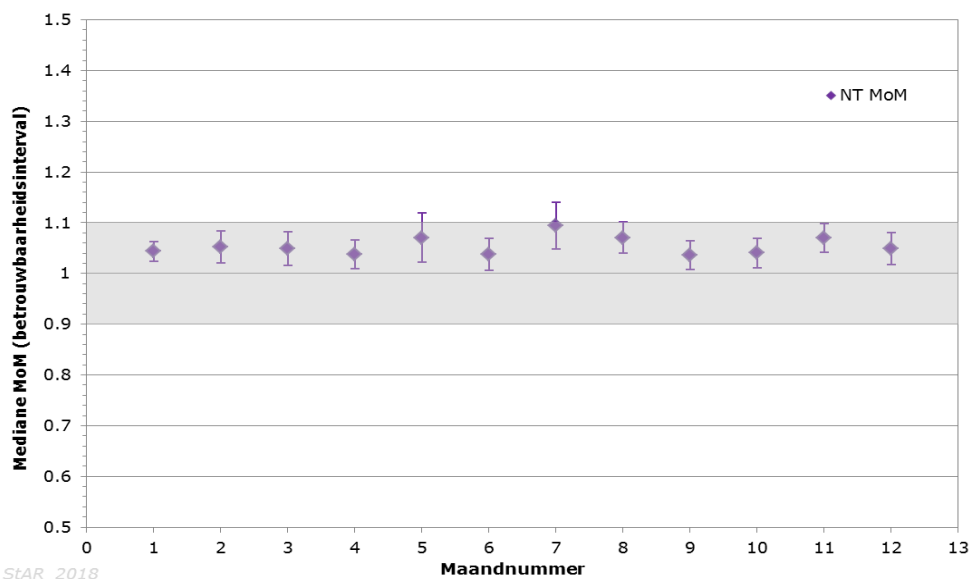
Figuur 16: Maandelijks mediane MoM PAPP-A



Figuur 17: Maandelijke mediane MoM fb-hCG



Figuur 18: Voor maternaal gewicht gecorrigeerde mediane MoM (en betrouwbaarheidsinterval) per zwangerschapswEEK.

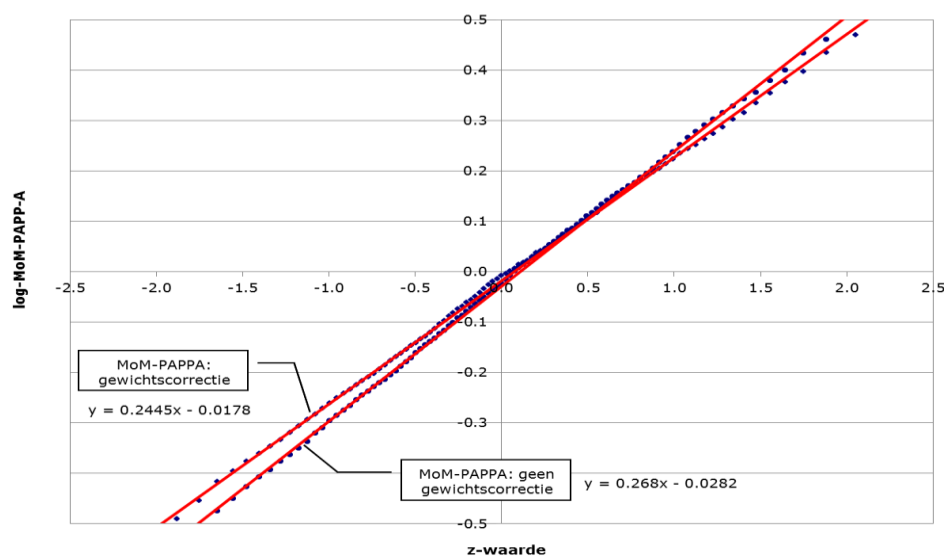


Figuur 19: Maandelijke mediane MoM NT

Tabel 2: Overzicht MoM medianen

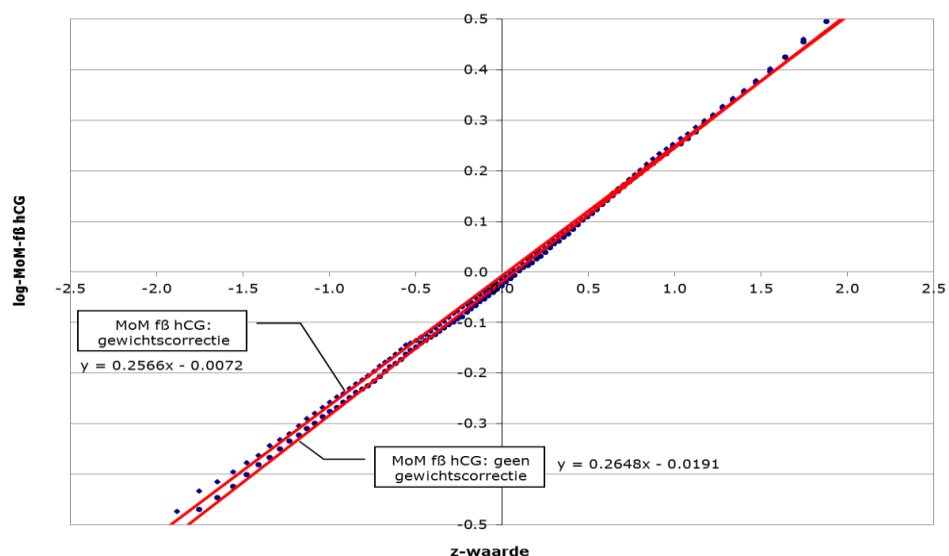
	2018	PAPP-A	fβ-hCG	NT
Mediaan		0.949	0.939	1.052
Na gewichtscorrectie Mediaan		0.982	0.963	

Om te analyseren of de log10 distributies van MoMs van PAPP-A, fβ-hCG en NT Gaussiaans zijn verdeeld, behoren de percentielen van de log10 MoM op een rechte lijn door de oorsprong te liggen, zie Figuur 20, 21 en 22. 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 MoMs aan de norm.



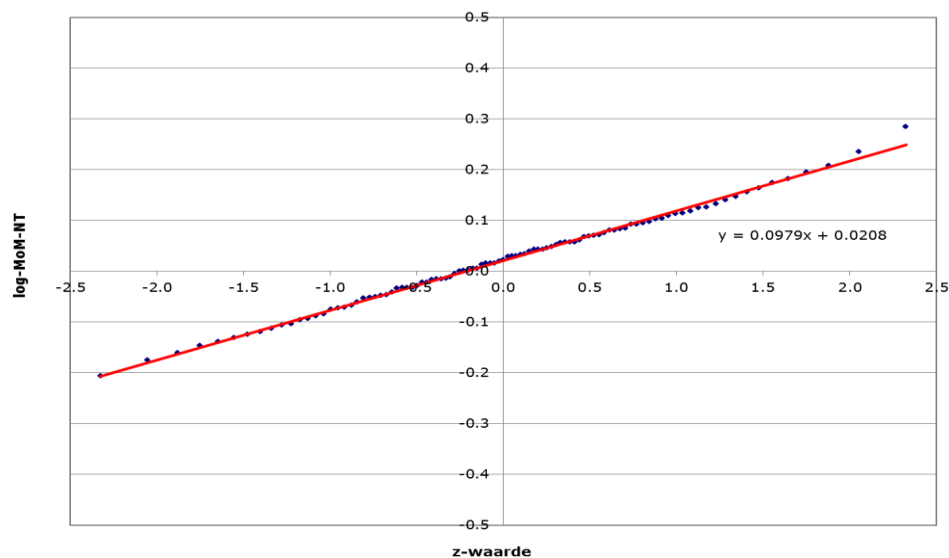
Figuur 20: Normalverdeling MoM PAPP-A en voor maternaal gewicht gecorrigeerde MoM PAPP-A.

Noot: de rode lijnen geven een normale verdeling aan.



Figuur 21: Normaalverdeling MoM fβ-hCG en voor maternaal gewicht gecorrigeerde MoM fβ-hCG.

Noot: de rode lijnen geven een normale verdeling aan.



Figuur 22: Normaalverdeling MoM NT.

Noot: de rode lijn geeft een normale verdeling aan.

Tabel 3: Overzicht 10log 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 β -hCG in de zwangerschapspopulatie behoren gelijk te zijn aan die in de kansberekening, zie Tabel 4. Er is een geringe variatie tussen 2017 en 2018 in deze coëfficiënten.

Tabel 4: Correlatiecoëfficiënten

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

4 Conclusie

Aantallen geanalyseerde monsters per maand

De aantallen zijn na introductie van TRIDENT-2 in 2017 flink afgenomen en dalen nog licht.

Verdeling maternale leeftijd

Geen bijzonderheden.

Verdeling zwangerschapsduur

Geen bijzonderheden.

Verdeling matернаal gewicht

Geen bijzonderheden.

Verdeling leeftijdsrisico

Geen bijzonderheden.

Verdelingen van de biochemische parameters pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) en de vrije β subunit van choriongonadotropine ($f\beta$ hCG)

Geen bijzonderheden.

Correctie MoM voor matернаal gewicht

De betrouwbaarheidsintervallen overlappen met de gewenste range voor de mediane MoMs.

Normaalverdelingen PAPP-A en $f\beta$ hCG

Geen bijzonderheden.

Overzicht maandelijkse mediane MoM

De kwaliteit van de analyse is gedurende deze tijd conform de eisen gebleven. De laatste mediaancorrectie dateert uit 2013.

Conclusie

In 2018 is de kwaliteit van de biochemische analyse van de combinatietest uitgevoerd door het landelijk screeningslaboratorium star-shl onveranderd goed.

5 Aanbevelingen

Geen.