

Sensitiviteit prenatale screening

*Resultaten op basis koppeling
Eurocat-Peridos*



umcg



**Stichting
Prenatale Screening
Noordoost-Nederland**



PERIDOS
SCREENING

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

Inhoud

inhoudsopgave,
afkortingen en auteurs

Inhoudsopgave

Achtergrond en doel	3
Methode	
• Setting	4
• Onderzoekspopulatie en koppeling	5
• Analyse	6
Resultaten	
• Karakteristieken onderzoekspopulatie	7
• Sensitiviteit CT en NIPT	8
• Sensitiviteit TTSEO	9
Conclusie en aanbevelingen	12
Bijlagen: tabellen sensitiviteit TTSEO	13

Afkortingen

ATD	à terme datum,
CT	combinatietest,
IUVD	intra-uterine vrucht dood,
MCA	multiple congenitale afwijkingen,
NIPT	niet invasieve prenatale test,
SEO	structureel echoscopisch onderzoek
TTSEO	tweede trimester structureel echoscopisch onderzoek,
TTP	trusted third party

Marian Bakker ^{1,2},
Willeke van der Weide ³,
Wendy Koster ³,
Patrick van Santvoort ⁴,
Leonie Duin ^{1,5}

1 Stichting Prenatale Screening
Noordoost Nederland;
2 Eurocat, afdeling genetica UMCG
3 Centrum voor
Bevolkingsonderzoek, RIVM
4 Coöperatie Landelijk Bureau
Prenatale Screening
5 Obstetrie en Gynaecologie, sectie
Prenatale Diagnostiek, UMCG

April 2024

Achtergrond en doel

Achtergrond

In 2006 is het bevolkingsonderzoek naar aangeboren afwijkingen in Nederland geïntroduceerd. Deze bestaat uit een screening op down-, edwards- en patausyndroom en het structureel echoscopisch onderzoek. Sinds 2010 worden gegevens over de screeningsonderzoeken vastgelegd in de landelijke database Peridos. Verloskundig zorgverleners leveren deze gegevens aan via hun eigen bronsystemen. De uitkomst van de zwangerschap (structurele afwijking ja/nee, details afwijking en type geboorte) wordt tot op heden nog niet goed vastgelegd in Peridos. Daarom is de performance van het screeningsprogramma nog onbekend.

Doel van de studie

In deze studie onderzoeken we de sensitiviteit van het prenatale screeningsprogramma door een koppeling te maken tussen Eurocat, een registratie van kinderen met aangeboren afwijkingen, en Peridos. Met behulp van de gekoppelde dataset zal onderzocht worden wat de sensitiviteit is van de verschillende screeningstests voor diverse aangeboren afwijkingen.

Als subdoel brengen we ook de validiteit van de gegevens in Peridos in kaart.

Methode setting

Eurocat Noord Nederland

Eurocat is een gedetailleerde registratie van kinderen en foetussen met aangeboren afwijkingen in Noord Nederland (Groningen, Friesland en Drenthe), ongeacht zwangerschapsduur.

Onderzoekers van Eurocat sporen kinderen en foetussen met een aangeboren afwijking op in verschillende informatiesystemen van ziekenhuizen in Noord Nederland. De behandelend arts of gynaecoloog benadert de ouders voor toestemming voor registratie van hun kind in de Eurocat database.

Eurocat legt van elk kind of foetus met een aangeboren afwijking gedetailleerde gegevens vast over de afwijkingen (ICD10 code en omschrijving), het tijdstip van de diagnose (prenataal of postnataal), het type geboorte (levendgeboren, doodgeboren, afgebroken zwangerschap, miskraam) en het verloop van de zwangerschap.

Peridos

Peridos is een landelijk informatiesysteem rondom de prenatale screening. Informatie en uitslagen van de prenatale screeningstests (NIPT, CT en SEO) worden opgenomen in dit landelijke informatiesysteem.

De verloskundige informeert de zwangere voorafgaand aan de screening over de gegevensuitwisseling met Peridos. Zwangeren worden tevens geïnformeerd over het gebruik van anonieme gegevens voor wetenschappelijk onderzoek en de mogelijkheid daar bezwaar tegen te maken.

PERIDOS
SCREENING

Eurocat
Northern Netherlands

Methode

onderzoekspopulatie en koppeling

Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestaat uit kinderen en foetussen met een chromosomale of structurele aangeboren aandoening, geregistreerd in de Eurocat database.

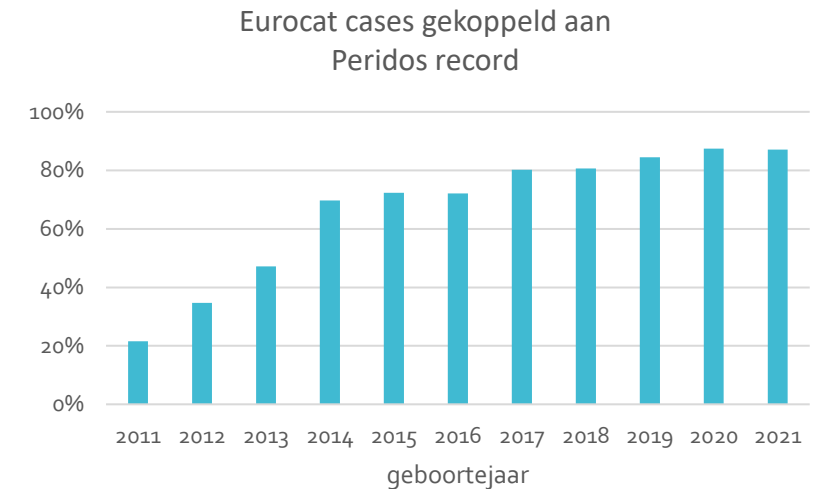
De onderzoeksperiode is 2011-2020 op basis van het uitvoeren van het screeningsonderzoek. Dit betekent dat we cases uit Eurocat met een ATD tussen 1-6-2011 en 31-5-2021 includeerden. Van deze cases is te verwachten dat het screeningsonderzoek (CT, NIPT en TTSEO) is uitgevoerd in jaren 2011-2020.

Koppeling

De koppeling van Peridos aan Eurocat vond plaats via een TTP. Deze TTP genereerde op basis van persoonsgegevens uit de beide databases pseudoniemen.

Op basis van deze pseudoniemen en de ATD konden Peridos gegevens over de screeningsonderzoeken aan Eurocat cases gekoppeld worden.

Eurocat leverde 3637 cases aan, hiervan kon 2329 cases (64%) gekoppeld worden aan Peridos gegevens. Dit percentage steeg van 22% in 2011 naar 87% in 2021.



Methode analyse

Sensitiviteit

We berekenden de sensitiviteit van verschillende screeningsonderzoeken met de gegevens van zwangerschappen uit Eurocat die gelinkt zijn aan Peridos als het percentage cases met een aangeboren afwijking met een positieve screeningstest ten opzicht van het totaal aantal cases met deze aangeboren afwijking. Omdat Eurocat geen gegevens bevat van foetussen en kinderen zonder aangeboren afwijkingen konden de specificiteit en andere parameters niet berekend worden.

	Aangeboren afwijking	Geen aangeboren afwijking
Verdenking afwijking bij test	A Terecht positief	B Fout positief
Geen verdenking afwijking bij test	C Fout negatief	D Terecht negatief
Parameters	$A/(A+C)$ Sensitiviteit	$D/(D+F)$ Specificiteit

Gegevens niet aanwezig

Bij 326 cases was er wel een koppeling met Peridos, maar waren er geen screeningstests in Peridos vastgelegd. Deze cases zijn geëxcludeerd van de analyses. Voor het berekenen van de sensitiviteit konden we daarom gebruik maken van gegevens van 2003 cases.

We berekenden de sensitiviteit voor down-, edwards- en patau syndroom op basis van de CT en NIPT uitslagen.

We berekenden ook de sensitiviteit voor specifieke structurele afwijkingen die detecteerbaar zijn op echo op basis van de SEO uitkomsten. Dit waren:

- Afwijken aan het centraal zenuwstelsel
- Schisis
- Hartafwijkingen
- Urinewegafwijkingen
- Afwijkingen aan maag-darmstelsel
- Buikwanddefecten
- Ledemaatsafwijkingen

Resultaten

kenmerken onderzoekspopulatie

Type afwijking

Geïsoleerde afwijkingen aan het hartvaatstelsel (18%), urineweg- en genitaalstelsel (19%) en afwijkingen aan het bewegingstelsel (16%) waren de meest voorkomende afwijkingen in de onderzoekspopulatie. Chromosomale afwijkingen kwamen bij 10% van de onderzoekspopulatie voor.

Tijdstip diagnose en zwangerschapsuitkomst

In 56% van de cases was de diagnose volgens de Eurocat registratie postnataal gesteld, in 43% was dit prenataal.

De uitkomst van de zwangerschap was in 85% een levendgeboren kind en in bijna 13% een afgebroken zwangerschap.

Screeningstest in Peridos

Bij 337 cases was een CT uitgevoerd, bij 281 cases een NIPT en bij 1821 cases was een TTSEO uitgevoerd op basis van de Peridos informatie.

Type afwijking		N=2003	%
geïsoleerd	zenuwstelsel	65	3,2%
	oor/oog	33	1,6%
	hart	364	18,2%
	respiratoir	14	0,7%
	schisis	97	4,8%
	digestief	140	7,0%
	urinewegen/genitaal	380	19,0%
bewegingstelsel	overig	71	3,5%
	genetisch		
	chromosomaal	193	9,6%
mca	deleties	48	2,4%
	monogeen	159	7,9%
	MCA	106	5,3%
	teratogeen syndroom	9	0,4%

Tijdstip diagnose	N=2003	
postnataal	1120	55,9%
prenataal in levende foetus	869	43,4%
bij vaststellen IUVD	1	0,0%
onbekend	13	0,6%

Zwangerschapsuitkomst	N=2003	
levendgeboren	1710	85,4%
IUVD	40	2,0%
afgebroken zwangerschap	253	12,6%

Screeningstest in Peridos	N=2003	
CT	337	16,8%
NIPT	281	14,0%
TTSEO	1821	90,9%

Resultaten

Sensitiviteit CT en NIPT

Populatie

Er waren in de onderzoekspopulatie 101 cases met downsyndroom, waarvan 23 cases met een CT in Peridos en 21 cases met een NIPT. Van de 29 cases met het edwardssyndroom hadden 8 cases een CT en 9 cases een NIPT in Peridos. Voor de 12 cases met patausyndroom was er 1 case met een CT en 1 case met een NIPT in Peridos.

Uptake van screening naar down- edwards en patausyndroom

Tijdens de onderzoeksperiode veranderde het screeningsaanbod naar down-, edwards- en patausyndroom en daarmee ook de uptake hiervan. De uptake van de CT in Noordoost Nederland was in 2012 17%. Na de introductie van de NIPT als tweede screeningstest voor vrouwen met een verhoogd risico steeg de uptake van de CT naar 24% in 2016. In 2018 kwam de NIPT beschikbaar als eerste screeningstest. De uptake van de NIPT was 31% in 2018 en steeg naar ruim 38% in 2020. [Bron: monitoringsrapporten PNS](#)

Sensitiviteit Combinatietest

Afwijking	verhoogde kans		
	N	N	%
downsyndroom	23	18	78,3%
edwardssyndroom	8	8	100,0%
patausyndroom	1	0	0%

Sensitiviteit NIPT

Afwijking	aanwijzing specifiek			anders	
	N	N	%	N	%
downsyndroom	21	20	95,2%	1	4,8%
edwardssyndroom	9	8	88,9%	1	11,1%
patausyndroom	1	1	100%	0	0%

Sensitiviteit CT en NIPT

De sensitiviteit van de NIPT voor downsyndroom (95%) was hoger dan de sensitiviteit van de CT (78%), terwijl voor edwardssyndroom de sensitiviteit van de CT iets hoger lag dan van de NIPT, maar in beide gevallen betrof dit minder dan 10 cases.

Resultaten

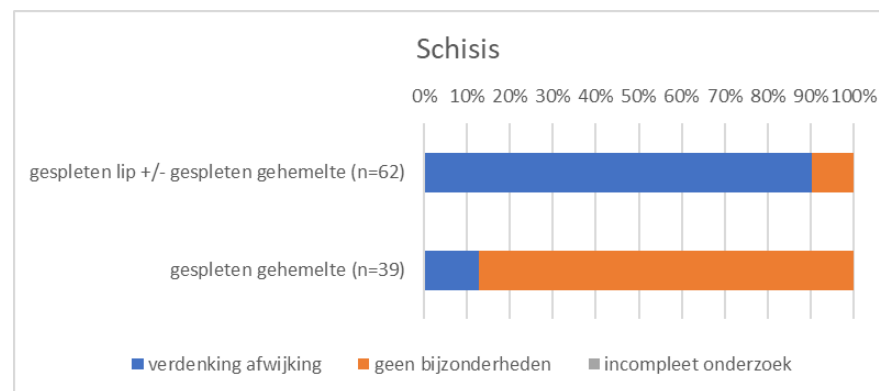
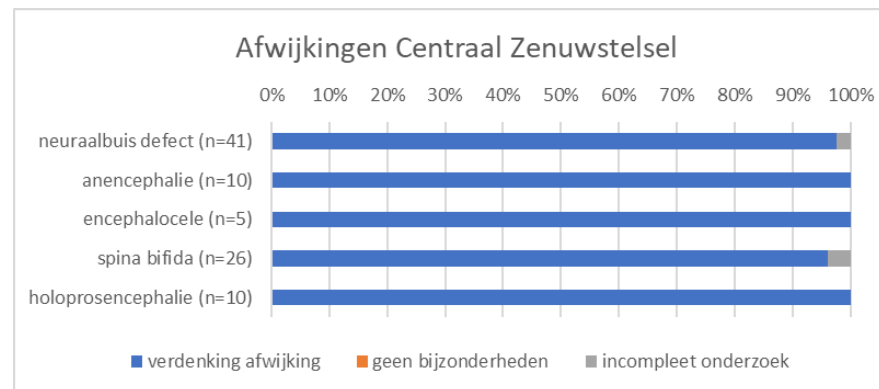
Sensitiviteit TTSEO

Voor het berekenen van de sensitiviteit van het TTSEO includeerden we cases met afwijkingen die op echo zichtbaar zijn én waarbij een TTSEO geregistreerd was in Peridos met informatie over de uitslag. Dit waren 1423/1821 cases (78%). Bijna alle TTSEO's uitgevoerd in de periode t/m 2013 hebben als conclusie 'ONBEKEND', SEO's zijn dus pas informatief vanaf 2014.

We berekenden de sensitiviteit van het SEO voor geselecteerde afwijkingen. Naast de specifieke afwijkingen kunnen ook andere afwijkingen voorkomen bij het kind. De tabellen bij de grafieken staan in bijlage 1.

Sensitiviteit TTSEO voor specifieke afwijkingen

De sensitiviteit van het TTSEO voor specifieke afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel is hoger dan 95%. De sensitiviteit voor schisis verschilt per type schisis. Een gespleten gehemelte is minder goed zichtbaar op echo.



Let op!

Bij kinderen met meer dan één afwijking is het op basis van de data in Peridos niet goed vast te stellen of de specifieke afwijking is gezien op het TTSEO of een andere afwijking. De sensitiviteit is dus niet hetzelfde als detectiepercentage voor een specifieke afwijking. In deze studie betekent sensitiviteit het percentage kinderen met een of meer afwijkingen waarbij een verdenking op een afwijking is geconstateerd bij het SEO.

Resultaten

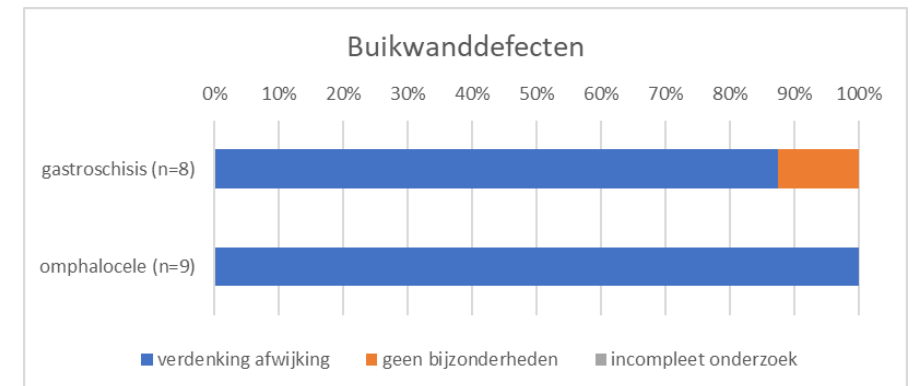
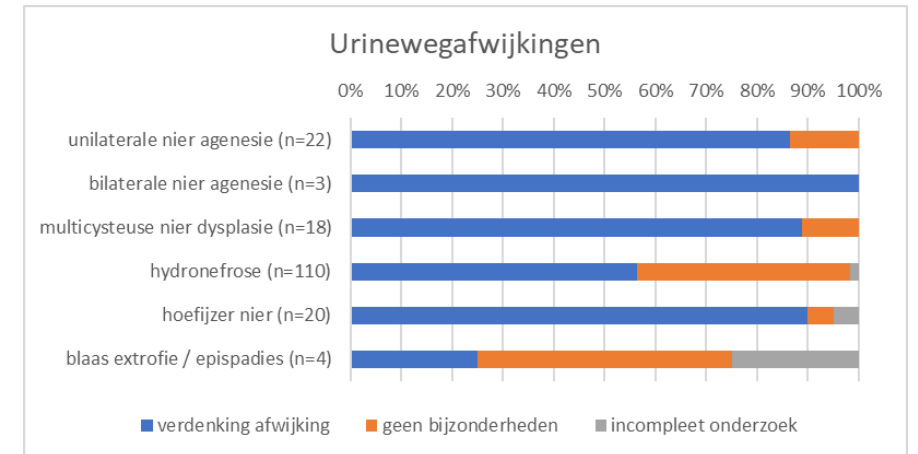
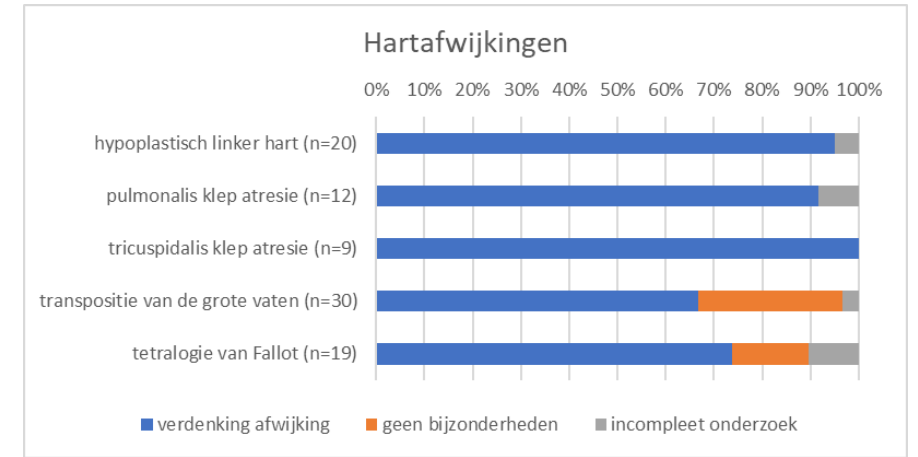
Sensitiviteit TTSEO

De sensitiviteit van het TTSEO voor specifieke hartafwijkingen verschilt per type hartafwijking. Afwijkingen die zichtbaar zijn op het vierkamerbeeld doorsnede hebben een hoge sensitiviteit (sensitiviteit > 90%), terwijl hartafwijkingen die zichtbaar zijn op doorsneden van de uitstroombanen van de grote vaten een sensitiviteit van ongeveer 70% laten zien.

Voor afwijkingen aan de urinewegen geldt dat afwezigheid van een of twee nieren vaak wordt opgepikt, net zoals afwijkingen aan de vorm van de nier of consistentie. De sensitiviteit voor hydronefrose is 56%, maar een hydronefrose kan zich ook later in de zwangerschap of postnataal ontwikkelen.

Opvallend is de lagere sensitiviteit voor blaasextrofie/epispadie waarbij 1 van de 4 cases via echoscopisch onderzoek werd opgepikt.

De sensitiviteit van het SEO voor buikwanddefecten is 87-100%.



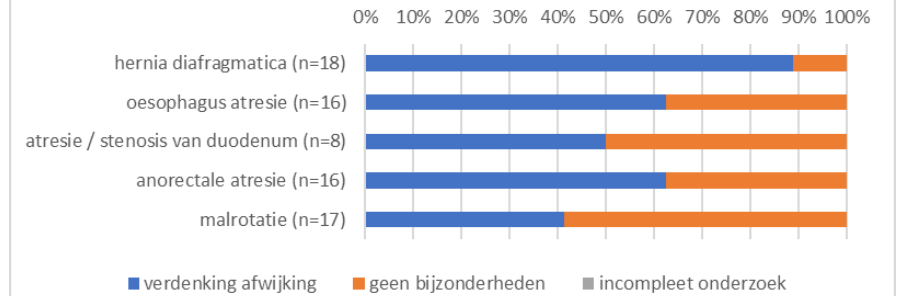
Resultaten

Sensitiviteit TTSEO

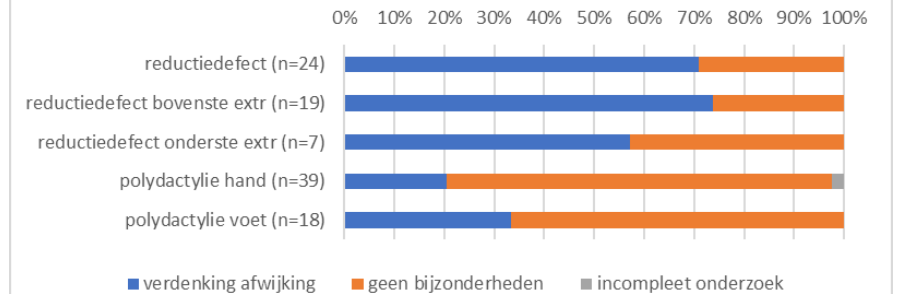
Als onderdeel van het SEO beoordeelt de echoscopist de intactheid van het diafragma. De sensitiviteit van het SEO voor hernia difragmatica is bijna 90%. De sensitiviteit voor afwijkingen aan het maag darmstelsel is 40% voor een malrotatie tot ruim 60% voor een atresie van oesofagus of anus.

Reductiedefecten van de ledematen worden in ongeveer 70% van de gevallen via het SEO gedetecteerd, waarbij de sensitiviteit iets hoger ligt voor reductiedefecten van de bovenste ledematen dan voor de onderste ledematen. De sensitiviteit voor een polydactylie van de hand en/of voet ligt op 20-35%.

Afwijkingen aan maag/darmstelsel



Ledemaatsafwijkingen



Sensitiviteit voor geïsoleerd voorkomende afwijkingen

We hebben ook de sensitiviteit van het SEO berekend voor de specifieke afwijkingen, wanneer ze geïsoleerd voorkomen. De sensitiviteit was voor de meeste afwijkingen vergelijkbaar met de niet-geïsoleerde cases, met uitzondering van tetralogie van Fallot en een aantal afwijkingen aan het maag darmstelsel. De sensitiviteit voor de geïsoleerde afwijkingen was in deze gevallen lager. De tabellen staan in de bijlage 2.

Conclusie en aanbevelingen

Samenvatting resultaten

In deze studie hebben we de sensitiviteit van de CT, NIPT en TTSEO onderzocht voor verschillende aangeboren afwijkingen. We vonden een hoge sensitiviteit van de NIPT voor down- edwards- en patausyndroom. Daarnaast vonden we een hoge sensitiviteit van het TTSEO voor neurale buisdefecten, gespleten lip, hartafwijkingen met afwijkend vierkamerbeeld, afwijkingen aan nieren (aantal en structuur) en buikwanddefecten.

Het aantal cases met specifieke afwijkingen in onze onderzoekspopulatie was gering. Dat betekent dat berekende sensitiviteit een bepaalde mate van onzekerheid kent.

Het onderzoek betrof cases uit Noord Nederland, de resultaten zijn mogelijk niet representatief voor heel Nederland.

Doordat gegevens in Peridos onvolledig zijn, door missende uitslagen voor 2014 en onvolledige registratie van bevindingen op orgaanstelsel niveau, verloren we informatie en konden we geen detectiecijfers berekenen.

Aanbevelingen

De resultaten van deze studie benadrukken het belang van het systematisch verzamelen van uitkomstgegevens voor heel Nederland. Daarnaast is het belangrijk dat de bevindingen van de SEO's goed vastgelegd worden in de bronsystemen en in Peridos, inclusief de bevindingen op orgaanstelsel niveau.

Wanneer we uitkomstgegevens verzamelen van alle zwangerschappen kunnen we, in combinatie met de bevindingen van de SEO's, ook andere screeningsparameters berekenen, zoals specificiteit en positief voorspellende waarde. Daarnaast kunnen we dan onderzoek doen naar factoren die de screeningsparameters beïnvloeden, zoals maternale factoren (BMI, pariteit) en screeningsfactoren (ervaring van de echoscopist) en detectiecijfers berekenen op orgaan stelsel niveau.

Bijlage 1

	Uitslag TTSEO					
	verdenking afwijking		geen bijzonderheden		incompleet onderzoek	
	N	%	N	%	N	%
Afwijkingen Centraal Zenuwstelsel						
neuraalbus defect	41	40	97,6%	0	0,0%	1 2,4%
anencephalie	10	10	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
encephalocele	5	5	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
spina bifida	26	25	96,2%	0	0,0%	1 3,8%
holoprosencephalie	10	10	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
Schisis						
gespleten lip +/- gespleten gehemelte	62	56	90,3%	6	9,7%	0 0,0%
gespleten gehemelte	39	5	12,8%	34	87,2%	0 0,0%
Hartafwijkingen						
hypoplastisch linker hart	20	19	95,0%	0	0,0%	1 5,0%
pulmonalis klep atresie	12	11	91,7%	0	0,0%	1 8,3%
tricuspidalis klep atresie	9	9	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
transpositie van de grote vaten	30	20	66,7%	9	30,0%	1 3,3%
tetralogie van Fallot	19	14	73,7%	3	15,8%	2 10,5%
Urinewegafwijkingen						
unilaterale nier agenesie	22	19	86,4%	3	13,6%	0 0,0%
bilaterale nier agenesie	3	3	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
multicysteuze nier dysplasie	18	16	88,9%	2	11,1%	0 0,0%
hydronefrose	110	62	56,4%	46	41,8%	2 1,8%
hoefijzer nier	20	18	90,0%	1	5,0%	1 5,0%
blaas extrofie / epispadies	4	1	25,0%	2	50,0%	1 25,0%
Buikwanddefecten						
gastroschisis	8	7	87,5%	1	12,5%	0 0,0%
omphalocele	9	9	100,0%	0	0,0%	0 0,0%

	Uitslag TTSEO					
	verdenking afwijking		geen bijzonderheden		incompleet onderzoek	
	N	%	N	%	N	%
Ledemaatsafwijkingen						
reductiedefect	24	17	70,8%	7	29,2%	0 0,0%
reductiedefect bovenste extr	19	14	73,7%	5	26,3%	0 0,0%
reductiedefect onderste extr	7	4	57,1%	3	42,9%	0 0,0%
polydactylie hand	39	8	20,5%	30	76,9%	1 2,6%
polydactylie voet	18	6	33,3%	12	66,7%	0 0,0%
Afwijkingen aan maag/darmstelsel						
hernia diafragmatica	18	16	88,9%	2	11,1%	0 0
oesophagus atresie	16	10	62,5%	6	37,5%	0 0
atresie / stenosis van duodenum	8	4	50,0%	4	50,0%	0 0
anorectale atresie	16	10	62,5%	6	37,5%	0 0
malrotatie	17	7	41,2%	10	58,8%	0 0

Tabel 1

Uitslag TTSEO per type afwijking, geïsoleerd voorkomend of als onderdeel van een genetische aandoening, of als onderdeel van MCA, na koppeling Eurocat – Peridos 2013-2021.

Bijlage 2

	Uitslag TTSEO					
	verdenking afwijking		geen bijzonderheden		incompleet onderzoek	
	N	%	N	%	N	%
Afwijkingen Centraal Zenuwstelsel						
neuraalbus defect	27	26	96,3%	0	0,0%	1 3,7%
anencephalie	8	8	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
encephalocele	2	2	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
spina bifida	17	16	94,1%	0	0,0%	1 5,9%
holoprosencephalie	2	2	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
Schisis						
gespleten lip +/- gespleten gehemelte	45	40	88,9%	5	11,1%	0 0,0%
gespleten gehemelte	24	2	8,3%	22	91,7%	0 0,0%
Hartafwijkingen						
hypoplastisch linker hart	14	14	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
pulmonalis klep atresie	8	7	87,5%	0	0,0%	1 12,5%
tricuspidalis klep atresie	6	6	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
transpositie van de grote vaten	29	19	65,5%	9	31,0%	1 3,4%
tetralogie van Fallot	9	5	55,6%	2	22,2%	2 22,2%
Urinewegafwijkingen						
unilaterale nier agenesis	14	12	85,7%	2	14,3%	0 0,0%
bilaterale nier agenesis	3	3	100,0%	0	0,0%	0 0,0%
multicysteuze nier dysplasie	14	12	85,7%	2	14,3%	0 0,0%
hydronefrose	101	58	57,4%	41	40,6%	2 2,0%
hoefijzer nier	11	10	90,9%	1	9,1%	0 0,0%
blaas extrofie / epispadies	4	1	25,0%	2	50,0%	1 25,0%
Buikwanddefecten						
gastroschisis	6	5	83,3%	1	16,7%	0 0,0%
omphalocele	4	4	100,0%	0	0,0%	0 0,0%

	Uitslag TTSEO					
	verdenking afwijking		geen bijzonderheden		incompleet onderzoek	
	N	%	N	%	N	%
Ledemaatsafwijkingen						
reductiedefect	14	7	50,0%	7	50,0%	0 0,0%
reductiedefect bovenste extr	12	7	58,3%	5	41,7%	0 0,0%
reductiedefect onderste extr	3	0	0,0%	3	100,0%	0 0,0%
polydactylie hand	28	3	10,7%	24	85,7%	1 3,6%
polydactylie voet	12	2	16,7%	10	83,3%	0 0,0%
Afwijkingen aan maag/darmstelsel						
hernia diafragmatica	10	9	90,0%	1	10,0%	0 0,0%
oesophagus atresie	5	1	20,0%	4	80,0%	0 0,0%
atresie / stenosis van duodenum	1	0	0,0%	1	100,0%	0 0,0%
anorectale atresie	6	2	33,3%	4	66,7%	0 0,0%
malrotatie	10	2	20,0%	8	80,0%	0 0,0%

Tabel 2

Uitslag TTSEO per type afwijking, geïsoleerd voorkomend, na koppeling Eurocat – Peridos 2013-2021.