

**BIOLOGISCHE GEZONDHEIDSRISICO'S
KWALITEIT VAN LABORATORIA**

**COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE en PATHOLOGISCHE ANATOMIE
EXPERTENCOMITE**

**EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE
VOOR MOLECULAIRE BIOLOGIE ANALYSES**

GLOBAL RAPPORT

Genetische onderzoeken

Prenatale opsporing van Trisomie 21

ENQUETE 2024/2

Sciensano/Genetische onderzoeken-4-NL

Biologische gezondheidsrisico's
Kwaliteit van laboratoria
J. Wytsmanstraat, 14
1050 Brussel | België

www.sciensano.be

EXPERTENCOMITE

Sciensano									
Secretariaat	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>TEL:</td> <td>02/642.55.22</td> <td>FAX:</td> <td>02/642.56.45</td> </tr> <tr> <td>e-mail:</td> <td colspan="3">ql_secretariat@sciensano.be</td> </tr> </table>	TEL:	02/642.55.22	FAX:	02/642.56.45	e-mail:	ql_secretariat@sciensano.be		
TEL:	02/642.55.22	FAX:	02/642.56.45						
e-mail:	ql_secretariat@sciensano.be								
Joséphine Lantoine	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Enquêtecoördinator</td> <td>TEL:</td> <td colspan="2">02/642 53 94</td> </tr> <tr> <td></td> <td>e-mail:</td> <td colspan="2">Josephine.lantoine@sciensano.be</td> </tr> </table>	Enquêtecoördinator	TEL:	02/642 53 94			e-mail:	Josephine.lantoine@sciensano.be	
Enquêtecoördinator	TEL:	02/642 53 94							
	e-mail:	Josephine.lantoine@sciensano.be							
Bernard China	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Vervanger enquêtecoördinator</td> <td>TEL:</td> <td colspan="2">02/642 52 08</td> </tr> <tr> <td></td> <td>e-mail:</td> <td colspan="2">bernard.china@sciensano.be</td> </tr> </table>	Vervanger enquêtecoördinator	TEL:	02/642 52 08			e-mail:	bernard.china@sciensano.be	
Vervanger enquêtecoördinator	TEL:	02/642 52 08							
	e-mail:	bernard.china@sciensano.be							
Vanessa Ghislain	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Vervanger enquêtecoördinator</td> <td>TEL:</td> <td colspan="2">02/642 53 85</td> </tr> <tr> <td></td> <td>e-mail:</td> <td colspan="2">Vanessa.ghislain@sciensano.be</td> </tr> </table>	Vervanger enquêtecoördinator	TEL:	02/642 53 85			e-mail:	Vanessa.ghislain@sciensano.be	
Vervanger enquêtecoördinator	TEL:	02/642 53 85							
	e-mail:	Vanessa.ghislain@sciensano.be							
Experten	Instelling								
Ina Benoy	Rode Kruis								
Elke Boone	AZ Delta								
Barbara Depreter	AZ Delta								
Evelien Heylen	ZNA								
Marie LeMercier	UZA								
Patrick Pauwels	UZA								
Freya Vaeyens	UZ Brussel								
Jacques Van Huysse	AZ Sint Jan Brugge								

Een draft versie van dit rapport werd voorgelegd aan de experten op 07/06/2024.

Dit rapport werd besproken in de vergadering van het expertencomité van 23/05/2024.

Autorisatie van het rapport: door Joséphine Lantoine, enquêtecoördinator

Publicatiedatum : 17/06/2024

Alle rapporten zijn te raadplegen op onze website:

<https://www.sciensano.be/nl/kwaliteit-van-laboratoria/eke-moleculaire-biologie-hemato-oncologie>

INHOUDSTAFEL

TABLE DES MATIERES

1	STALEN	4
2	DEELNEMERS.....	4
3	RESULTATEN.....	4
3.1	Resultaten per staal	5
3.2	Resultaten per laboratorium.....	7
3.3	Commentaren	14
4	GEBRUIKTE METHODES	14
5	CONCLUSIES OVER DE RESULTATEN VAN DE LABORATORIA	15

1 Stalen

De stalen zijn 1ml gesimuleerd plasma (Matribase) met ingekapseld foetaal DNA (cfDNA concentratie= 34.4ng/μl). Het is een commerciële staal van de firma Seracare (37 Birch St, Milford, MA 01757, USA) dat in België door de firma Sopachem (Nieuwe Steenweg 20A 9810 Nazareth BE) verdeeld wordt.

De stalen werden naar de laboratoria gestuurd met het aanvraagformulier voor NIPT van het laboratorium.

We hebben gevraagd aan de laboratoria om de aanwezigheid van de trisomie 21 met moleculaire methodes op te sporen. Naast het antwoordformulier dat een precisering van de gebruikte methode vroeg, hebben we aan de laboratoria ook gevraagd het klinisch rapport van de analyse van het staal toe te voegen.

2 Deelnemers

15 klinische biologie laboratoria waren voor deze enquête ingeschreven.

Alle ingeschreven laboratoria hebben geantwoord.

4 laboratoria hebben de analyse uitbesteed aan een centrum van menselijk erfelijkheid en 1 laboratorium aan een ander laboratorium van klinische biologie.

3 Resultaten

Elk laboratorium heeft één of twee stalen met ingekapseld DNA ontvangen. Het aantal stalen is afhankelijk (i) van de resultaten van de preliminaire bevraging over de gebruikte methode en de nodige DNA-hoeveelheid die we in 2021 naar de deelnemers gestuurd hebben en (ii) van de commentaren van de vorige enquêtes.

3.1 Resultaten per staal

3.1.1 Interpretatie

Hieronder worden de verschillende interpretaties getoond die de laboratoria weergegeven hebben in het klinische rapport van de patiënt:

Staal	Verwachte resultaten	Vastgestelde resultaten	Aantal laboratoria (%)
<u>NIPT2024</u>	Laag risico van Trisomie 21	laag risico Trisomie 21	3 (20)
		lage waarschijnlijkheid T21	1 (7)
		normaal Trisomie 21	7 (47)
		geen verhoogd risico voor Trisomie 21 gedetecteerd	2 (13)
	Hoog risico van Trisomie 13	hoog risico voor anomalie van autosomen: 47, XY, +13	1 (7)
		hoog risico voor Trisomie 13	4 (27)
		hoge waarschijnlijkheid (>99,99%) T13	1 (7)
		afwijkend Trisomie 13	9 (60)

3.1.2 Verplichting van een bevestiging met een invasieve test

Het aantal laboratoria dat de verplichting van bevestiging (door het hoog risico op 13 trisomie) op het klinisch rapport aangegeven heeft:

Staal	Verwachte resultaten	Vastgestelde resultaten	Aantal laboratoria (%)
<u>NIPT2024</u>	bevestiging met invasieve test verplicht → hoog risico Trisomie 13	bevestiging met invasieve test verplicht → hoog risico Trisomie 13	15 (100)

3.1.3 Geslacht van de foetus

Het aantal laboratoria dat de geslacht van de foetus op het klinisch rapport vermeld heeft indien gevraagd op het aanvraagformulier:

Staal	Verwachte geslacht	Vastgestelde geslacht	Aantal laboratoria (%)
<u>NIPT2024</u>	mannelijk	mannelijk	13 (87)
		niet vermeld maar niet gevraagd	2 (13)

3.1.4 Informatie over de detectie limiet van de test

Het aantal laboratoria dat de detectie limiet van de test op het klinisch rapport aangegeven heeft:

Staal	Verwachte resultaten	Vastgestelde resultaten	Aantal laboratoria (%)
NIPT2024	vermeld op het rapport	duidelijk vermeld op het rapport	15 (100)

Een evaluatie van de administratieve nauwkeurigheid van de gegevens van het rapport werd ook gedaan:

3.1.5 Identificatie van het patiënt

Het aantal laboratoria dat een correcte identificatie van de patiënt op het klinisch rapport aangegeven heeft en ook het aantal laboratoria dat een correct patiënt adres vermeld heeft:

Staal	Verwachte resultaten	Vastgestelde resultaten	Aantal laboratoria (%)
NIPT2024	Rubine Killarney (01/04/2000)	correct geïdentificeerd (naam-voornaam-GD)	15 (100)

Staal	Verwachte resultaten	Vastgestelde resultaten	Aantal laboratoria (%)
NIPT2024	rue de la bande dessinée 31 3260 Stripstad	juist adres	9 (60)
		verkeerd adres	1 (7)
		adres niet vermeld	5 (33)

3.1.6 Zwangerschapsduur

Hieronder worden de laboratoria getoond die de correcte zwangerschapsduur op het moment van de afname op het klinisch rapport vermeld hebben:

Staal	Verwachte resultaten	Vastgestelde resultaten	Aantal laboratoria (%)
NIPT2024	13w 4d (US) 11w 5d (EDD)	13w 4d	7 (47)
		11w 5d	2 (13)
		13w	1 (7)
		11w 5d (EDD) / 13w (US)	1 (7)
		13w 5d	1 (7)
		11w 4d	1 (7)
		niet vermeld	2 (13)

NB : 3 laboratoria hebben een correcte zwangerschapsduur vermeld hoewel zij een onjuiste afname datum aangegeven hebben.

3.1.7 Afnamedatum (09/04/2024)/OntvangstDatum/Rapportdatum

Hieronder worden de laboratoria getoond die de afnamedatum, de ontvangstdatum en de datum van het rapport vermeld hebben. Voor de afname datum wordt eveneens in rekening gebracht of deze correct vermeld werd:

Staal	Verwachte resultaten	Vastgestelde resultaten	Aantal laboratoria (%)
<u>NIPT2024</u>	vermelding van de 3 data op het rapport en juiste afnamedatum	3 data vermeld op het rapport en juiste afname datum	10 (67)
		verkeerde afnamedatum (10/04 ; 15/04 ;23/04) maar rapport en ontvangstdatum vermeld	3 (20)
		verkeerde afnamedatum (10/04) ; rapport datum niet vermeld maar ontvangstdatum vermeld	1 (7)
		verkeerde afnamedatum (10/04) ; ontvangstdatum niet vermeld maar rapportdatum vermeld	1 (7)

3.2 Resultaten per laboratorium

3.2.1 Evaluatiecriteria en scoring

Het geheel van de geëvalueerde/geanalyseerde punten in deze enquête is gebaseerd op verschillende Belgische en Europese richtlijnen zodat de kritische punten van het NIPT klinisch rapport kunnen geïdentificeerd worden. U vindt hieronder de referentie van deze documenten:

- ISO15189:2012-Medical laboratories — Requirements for quality and competence
- BeSHG Prenatal Committee, NIPT good clinical practice guidelines. 2017
- Deans ZC. et al. Chapter 11: Best Practices for Integrating Cell-Free DNA-Based NIPT Into Clinical Practice, in *Non Invasive Prenatal testing (NIPT)*. Lieve Page-Christiaens and Hanns-Georg Klein, 2018; 191–205
- Deans ZC, Allen S, Jenkins L, et al. Ensuring high standards for the delivery of NIPT world-wide: Development of an international external quality assessment scheme. *Prenatal Diagnosis*. 2019; 39:379–387

U vindt hieronder de gebruikte scoring dat door het expertencomité besproken en goedgekeurd werden tijdens de vergadering van 23/05/2024:

1. Scoring voor de genotypering/interpretatie

Score	Interpretatie	Invasieve test verplicht	Limieten NIPT	Geslacht van de foetus	
				Indien gevraagd	Indien niet gevraagd
Geslaagd	V	V	V	Vermeld	Niet vermeld
Niet Geslaagd	X	V/Niet vermeld	V/Niet vermeld	Vermeld	Vermeld/Niet vermeld
Niet Geslaagd	V	Niet vermeld	V	Vermeld	Niet vermeld
Niet Geslaagd	V	V	Niet vermeld	Vermeld	Niet vermeld
Niet Geslaagd	V	V	V	/	Vermeld
Aanvaardbaar	V	V	V	Niet vermeld	/

2. Scoreroster voor de administratieve nauwkeurigheid

Score	Identificatie van de patiënte			Datum afname	Datum ontvangst en/of rapport	Zwangerschapsleeftijd
	Naam	GD	Adres			
Geslaagd	V	V	V	V	V	V
Geslaagd	V	V	X	V	V	V
Geslaagd	V	V	V	V	V	X/Niet vermeld
Niet geslaagd	X	X	V/X/Niet vermeld	V/X	V/Niet vermeld	V/X/Niet vermeld
Niet geslaagd	V	V	V/Niet vermeld	X/Niet vermeld	Niet vermeld	X/Niet vermeld
Aanvaardbaar	V	Niet vermeld	V/Niet vermeld	V	V	V
Aanvaardbaar	V	V	V/Niet vermeld	X	V	V
Aanvaardbaar	V	V	V	X	Niet vermeld	V

3.2.2 Evaluatie van genotypering en interpretatie

Lab	Gebruikte methode	Vastgestelde resultaten T21	Vastgestelde resultaten T13	Geslacht van de foetus	Verplichting van invasieve test J/N	Detectie limit J/N	Score
1	NGS-NextSeq550-Illumina Nextseq 500/550 High output reagent v2,5-Illumina	laag risico Trisomie 21	verhoogd risico Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
2	Microarray-Harmony-Roche Ariosa Diagnostics	lage waarschijnlijkheid T21	hoge waarschijnlijkheid (>99,99%) T13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
3	NGS-NextSeq550Dx-Illumina Nextseq 500/550 High output reagent v2,5-Illumina	niet vermeld	hoog risico op anomalie van autosomen: 47, XY, +13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld maar evasif	geslaagd
4	NGS-Nextseq500-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	laag risico Trisomie 21	verhoogd risico Trisomie 13	niet vermeld (niet gevraagd in het aanvraagformulier)	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
5	NGS-Nextseq500-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	geen verhoogd risico op Trisomie 21 gedetecteerd	afwijkend Trisomie 13	niet vermeld (niet gevraagd in het aanvraagformulier)	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
6	NGS-Novaseq6000-Illumina NIPT-PLUZ in house method UZLeuven	normaal Trisomie 21	afwijkend Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd

Lab	Gebruikte methode	Vastgestelde resultaten T21	Vastgestelde resultaten T13	Geslacht van de foetus	Verplichting van invasieve test J/N	Detectie limit J/N	Score
7	NGS-Novaseq6000-Illumina NIPT-PLUZ custom made UZLeuven	normaal Trisomie 21	afwijkend Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
8	NGS-Novaseq6000-Illumina NIPT-PLUZ custom method UZLeuven	normaal Trisomie 21	afwijkend Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
9	NGS-Nextseq550Dx-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	laag risico Trisomie 21	hoog risico Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
10	NGS-Nextseq500-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	normaal Trisomie 21	afwijkend Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
11	Microarray-Harmony-Roche Ariosa Diagnostics	geen verhoogd risico Trisomie 21	afwijkend Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
12	NGS-Nextseq550Dx-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	laag risico Trisomie 21	hoog risico Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
13	NGS-Nextseq550Dx-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	normaal Trisomie 21	afwijkend Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
14	NGS-Nextseq550Dx-Illumina Veriseq NIPT solution V2 +Nextseq 500/550 High output reagent v2,5-Illumina	normaal Trisomie 21	afwijkend Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd
15	NGS/WGS-Hiseq 4000 of Novaseq 6000-Illumina NIPT-PLUZ in house + pipeline UZLeuven	normaal Trisomie 21	afwijkend Trisomie 13	mannelijk	JA door hoog risico Trisomie 13	JA-vermeld	geslaagd

3.2.3 Evaluatie van de administratieve nauwkeurigheid

Labo	Identificatie van het patient : Rubine Killarney Rue de la bande dessinée 31 3260 Stripstad (GD : 01/04/2000)	Zwangerschapsduur (op moment van de afname) 13w en 4d (US) / 11w 5d (EDD)	Afname datum (09/04/2024)/ontvangst/rapport J/N	Score
1	naam en geboortedatum correct maar adres niet vermeld	11w 5d (EDD) / 13w (US)	afnamedatum : 9-04-2024/ andere data vermeld	geslaagd
2	correct	13w	afnamedatum : 10-04-2024 / ontvangst datum niet vermeld	aanvaardbaar
3	correct	13w 4d	afnamedatum : 09-04-24/ andere data vermeld	geslaagd
4	naam en geboortedatum correct maar schrijffout in het adres	13w 4d	afnamedatum : 23-04-24/ andere data vermelde	aanvaardbaar
5	naam en geboorte datum correct maar adres niet vermeld	13w 4d	afnamedatum : 09-04-24/ andere data vermeld	geslaagd
6	naam en geboortedatum correct maar schrijffout in het adres	11w 5d	afnamedatum : 10-04-24/ andere data vermeld	aanvaardbaar
7	correct	11w 4d	afnamedatum : 09-04-24/ andere data vermeld	geslaagd
8	correct	11w 5d	afnamedatum : 09-04-24/ andere data vermeld	geslaagd
9	correct	13w 4d	afnamedatum : 09-04-24/ andere data vermeld	geslaagd
10	naam en geboortedatum correct maar adres niet vermeld	niet vermeld	afnamedatum : 10-04-24/ rapport datum niet vermeld	niet geslaagd

Labo	Identificatie van het patient : Rubine Killarney Rue de la bande dessinée 31 3260 Stripstad (GD : 01/04/2000)	Zwangerschapsduur (op moment van de afname) 13w en 4d (US) / 11w 5d (EDD)	Afname datum (09/04/2024)/ontvangst/rapport J/N	Score
11	correct	13w 4d	afnamedatum : 09-04-24/ andere data vermeld	geslaagd
12	correct	13 w 5d	afnamedatum : 09-04-24/ andere data vermeld	geslaagd
13	correct	13 w 4d	afnamedatum : 09-04-24/ andere data vermeld	geslaagd
14	naam en geboortedatum correct maar adres niet vermeld	13 w 4d	afnamedatum : 15-04-24/ andere data vermeld	aanvaardbaar
15	correct	niet vermeld	afnamedatum : 09-04-24/ andere data vermeld	geslaagd

3.3 Commentaren

- Alle laboratoria hebben een “geslaagde” score gehad voor de genotypering en interpretatie.
- 4 laboratoria hebben een “aanvaardbaar” score gehad voor administratieve nauwkeurigheid. Voor deze laboratoria, was het adres niet vermeld of het vermelde adres niet correct en ofwel de zwangerschapsduur was niet correct ofwel de ontvangstdatum of rapportdatum was niet vermeld.
- 1 laboratorium heeft een “niet geslaagde” score gehad voor de administratieve nauwkeurigheid omdat (i) het patiënt adres niet vermeld was; (ii) de zwangerschapsduur niet vermeld was; (iii) de afnamedatum niet correct was en (iv) de rapportdatum niet vermeld was. Volgens onze evaluatie criteria, het is dus de opstapeling van meerdere fouten die tot deze score geleid heeft.

4 Gebruikte methodes

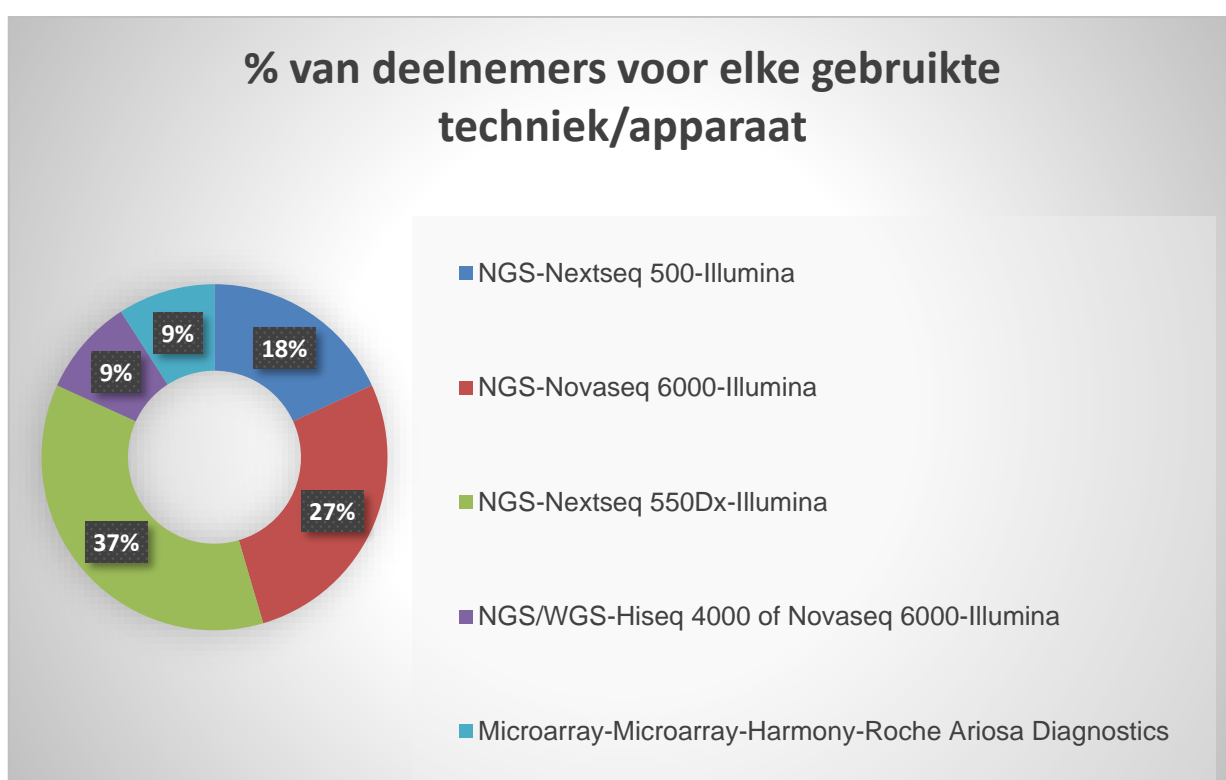


Chart 1 : Verdeling van laboratoria per gebruikte technieken voor de opsporing van Trisomies

% van deelnemers voor elke NGS kit

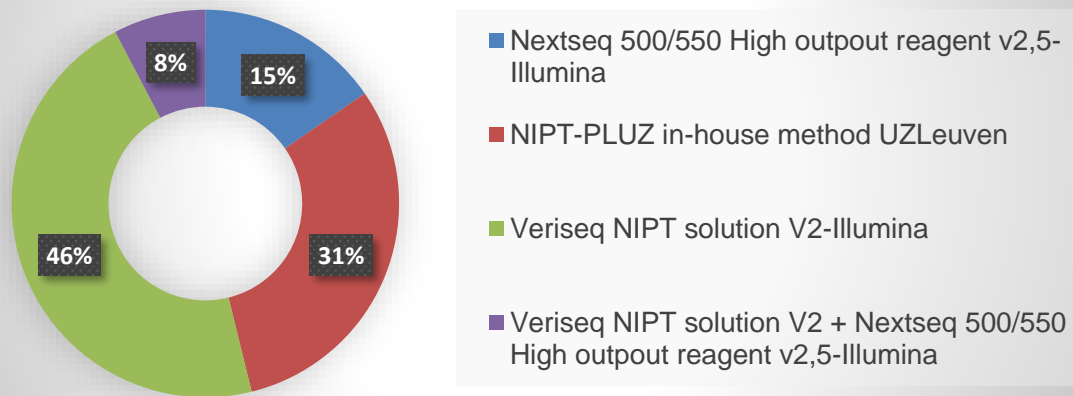


Chart 2 : Verdeling van laboratoria per gebruikte NGS kit voor de opsporing van Trisomies

De meeste gebruikte techniek voor de opsporing van Trisomie 21 is de NGS met de sequencer « Nextseq 550Dx » van Illumina met de kit « Veriseq NIPT solution V2 » van Illumina.

5 Conclusies over de resultaten van de laboratoria

De prestaties van de laboratoria zijn zeer bevredigend. Alleen 1 laboratorium heeft een “niet geslaagde” score gehad voor de administratieve nauwkeurigheid. 4 laboratoria hebben een “aanvaardbaar” score gehad voor dit deel van de evaluatie. Niettemin, moet het worden benadrukt dat een enquête gebaseerd is op fictieve data en dat het soms moeilijk is voor de laboratoria om fictieve data en dus niet correct met name het adres van het patiënt in hun LIMS in te geven. Bovendien, is het soms ook moeilijk om de zwangerschapsduur te correleren met de verwachte geboortedatum omdat het een schatting is gebaseerd op een telling van de weken van een gewone zwangerschap. Het is dus niet gebaseerd op een echografie of op complexe telling van een gynaecoloog.

EINDE
