
Prenatale screening (2)

Downsyndroom, neuralebuisdefecten

A large, dark gray, stylized letter 'G' logo. The 'G' is bold and has a decorative, calligraphic feel with a thick stroke and a small flourish at the top right. It is positioned in the lower right quadrant of the page.



Aan de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies over prenatale screening
Uw kenmerk :
Ons kenmerk : U636/WvV/iv 272-Q8
Bijlagen : 1
Datum : 29 april 2004

Mevrouw de staatssecretaris,

Hierbij bied ik u een advies aan over prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Het is op mijn verzoek opgesteld door een commissie van de Gezondheidsraad en beoordeeld door de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en –recht, de Beraadsgroep Genetica en de Beraadsgroep Geneeskunde van de raad. Het is een actualisering van het advies dat een commissie van de Gezondheidsraad in 2001 heeft uitgebracht.

De in het advies voorgestelde organisatiestructuur voor de prenatale screening biedt een kader voor het kwaliteitssysteem waarvan u de noodzaak al in het kabinetsstandpunt d.d. 21 november 2003 hebt aangegeven. De voorgestelde structuur is een verdere uitwerking van de opzet die de beroepsgroepen hebben aanbevolen in het Verloskundig Vademecum 2003. Deze regionale opzet met centrale regie kan tevens dienen om nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen in prenatale screening in goede banen te leiden.

Hoogachtend,

prof. dr JA Knottnerus

Prenatale screening (2)

Downsyndroom, neuralebuisdefecten

aan:

de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2004/06, Den Haag, 29 april 2004

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Prenatale screening (2); Downsyndroom, neralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/06.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Prenatal Screening (2); Down's syndrome, neural tube defects. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/06.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-519-0

Inhoud

Samenvatting 9

Executive Summary 15

-
- 1 Inleiding 21
- 1.1 Achtergrond 21
- 1.2 Adviesvragen en commissie 22
-
- 2 Testmogelijkheden en beoordelingscriteria 23
- 2.1 Ontwikkelingen 23
- 2.2 Begrippen 25
- 2.3 Testmogelijkheden 26
- 2.4 Beoordelingscriteria 27
- 2.5 Doel en praktijk 27
-
- 3 Beoordeling van tests voor neuralebuisdefecten 29
- 3.1 AFP-test 29
- 3.2 Eerstetrimesterechoscopie 29
- 3.3 Tweedetrimesterechoscopie 30
- 3.4 Conclusie 31
-

4	Beoordeling van tests voor downsyndroom	33
4.1	Geschiktheid	33
4.2	Haalbaarheid	37
4.3	Aanvaardbaarheid voor de doelgroep	39
4.4	Kosten	43
4.5	Conclusie	46

5	Screeningsstrategie voor downsyndroom	47
5.1	Afkappunt	47
5.2	Leeftijdsgrens	48
5.3	Direct invasieve diagnostiek?	50
5.4	Tripeltest ?	51
5.5	Andere chromosoomafwijkingen	51
5.6	Andere afwijkingen	53

6	Kwaliteit en organisatie	55
6.1	Organisatiestructuur	55
6.2	Tijdigheid van eerste bezoek en screening	57
6.3	Voorlichting	57
6.4	Counseling	59
6.5	Dubbeltest	60
6.6	Nekplooiemeting, routine tweedetrimesterechoscopie	60
6.7	Berekening van de kans op een kind met downsyndroom	61
6.8	Medelen van de testuitkomst	61
6.9	Vervolgonderzoek	62
6.10	Kwaliteitsbewaking, richtlijnen	63
6.11	Registratie en evaluatie	65
6.12	Opleiding en nascholing	66
6.13	Implementatie, nader onderzoek	67

	Literatuur	69
--	------------	----

	Bijlagen	81
A	De commissie	83
B	Prenatale screening op downsyndroom: (kosten)effectiviteit	85

Samenvatting

Adviesvragen

Wat zijn de beste tests om in de zwangerschap neuralebuisdefecten en downsyndroom te constateren bij een foetus? En hoe kan deze prenatale screening het beste worden uitgevoerd? Dat zijn de vragen die centraal staan in dit advies. Het screeningsaanbod heeft tot doel mensen die daar prijs op stellen tijdig te informeren over de aan- of afwezigheid van de aandoening in kwestie, om hen in staat te stellen bij een afwijkende uitkomst te besluiten de zwangerschap te laten afbreken dan wel zich voor te bereiden op de geboorte van een kind met downsyndroom of een neuralebuisdefect. In 2001 adviseerde een commissie van de Gezondheidsraad al over prenataal screenen op downsyndroom en neuralebuisdefecten. In dit advies geeft een commissie van de Gezondheidsraad op basis van de jongste ontwikkelingen opnieuw een oordeel.

Aanleiding

In Nederland komen op dit moment zwangere vrouwen van 36 jaar of ouder in aanmerking voor onderzoek naar downsyndroom. Afhankelijk van de zwangerschapsduur gebeurt dit met een vlokentest vanaf elf weken of een vruchtwaterpunctie vanaf zestien weken. Deze invasieve diagnostiek is zeer betrouwbaar, maar wekt soms een miskraam op. Bij screenen op basis van leeftijd met als leeftijdsgrens 36 jaar is het aantal miskramen na invasieve diagnostiek zelfs groter dan het aantal vastgestelde foetussen met downsyndroom (detectie/miskraamratio 0,7). Bij deze benadering wordt bovendien

meer dan de helft van de gevallen van downsyndroom niet onderkend. Hoewel de kans op het krijgen van een kind met deze aandoening met de leeftijd toeneemt, zijn de meeste moeders van een kind met downsyndroom namelijk jonger dan 36 jaar tijdens hun zwangerschap.

Vanaf het begin van de jaren tachtig zijn nieuwe screeningstests ontwikkeld, die minder risico met zich meebrengen. Daarmee is de kans op downsyndroom beter te schatten dan op grond van leeftijd alleen. In 2001 gaf de Gezondheidsraad aan dat screenen louter op basis van leeftijd wetenschappelijk niet langer verdedigbaar was als enige benadering. Het advies luidde om screening op downsyndroom mogelijk te maken voor alle zwangere vrouwen, ongeacht hun leeftijd. De keus viel daarbij op gebruik van de tripeltest – een bloedtest in het tweede trimester van de zwangerschap – als de op dat moment meest beproefde benadering. Inmiddels zijn weer belangrijke publicaties verschenen over testen op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Voor de Gezondheidsraad was dit aanleiding opnieuw te adviseren.

Oordeel over testen op neuralebuisdefecten

Voor screenen op neuralebuisdefecten is de situatie sinds 2001 in verschillende opzichten veranderd. De vraag is niet langer welke testmethode de voorkeur verdient: een bloedtest of een echoscopie in het tweede trimester van de zwangerschap. Echoscopie heeft betere testeigenschappen en vrouwen prefereren echoscreening boven een bloedtest. De beroepsgroepen van verloskundigen, huisartsen en gynaecologen hebben zich in 2003 uitgesproken voor echoscopie.

Oordeel over testen op downsyndroom

Wat is het beste alternatief voor het huidige aanbod van invasieve diagnostiek voor vrouwen vanaf 36 jaar? Op basis van wat inmiddels bekend is over de testeigenschappen, aanvaardbaarheid voor de doelgroep en haalbaarheid is de combinatietest de beste methode om prenataal te screenen op downsyndroom. De combinatietest bestaat uit een echoscopische meting van de nekplooi en een bloedtest, beide in het eerste trimester. De combinatietest is te verkiezen boven de tripeltest die de Gezondheidsraad in 2001 als beste beoordeelde.

In de eerste plaats heeft de combinatietest in de praktijk de hoogste testprestaties. De met modelberekeningen geschatte waarden voor de gevoeligheid en specificiteit van de combinatietest voor downsyndroom zijn inmiddels bevestigd door de uitkomsten van een groot aantal studies. De combinatietest geeft overigens geen volledige zekerheid, maar informeert over de kans op downsyndroom. Om uitsluitel te krijgen is vervolgens nog een vlokentest nodig.

Aanbieden van de combinatietest betekent verder dat de verhouding tussen het aantal miskramen na invasieve diagnostiek en het aantal geconstateerde gevallen van downsyndroom gunstiger wordt (de detectie/miskraamratio stijgt van 0,7 naar 3,3). Nu wordt bij vrouwen vanaf 36 jaar meteen een vlokcentest of vruchtwaterpunctie gedaan. Zo'n onderzoek brengt risico met zich mee, en leidt bovendien tot ongerustheid bij de vrouwen die de test ondergaan. Wanneer de combinatietest geen afwijkende uitslag heeft, kan zo'n invasieve test echter achterwege blijven. Dit vermindert het aantal invasieve tests en het aantal daarmee samenhangende miskramen drastisch. Ook het totale aantal abortussen (abortus provocatus wegens downsyndroom en miskramen na invasieve diagnostiek) is bij screenen met de combinatietest (zonder leeftijdsgrens) lager dan bij het huidige aanbod, uitgaande van gelijke omstandigheden zoals een gelijke deelnamegraad. Hierbij geldt een kans van 1 op 175 op een levendgeboren kind met downsyndroom als grenswaarde voor een afwijkende uitslag van de combinatietest.

De combinatietest voldoet ook op het punt van acceptatie. Vrouwen hebben een sterke voorkeur voor screening vroeg in de zwangerschap. Andere aanwijzingen voor de aanvaardbaarheid en uitvoerbaarheid zijn eveneens gunstig. Wel vergt invoering van de combinatietest dat vrouwen vroeger in de zwangerschap voor een eerste consult gezien worden door een verloskundige of arts. Om dit te kunnen bereiken is voorlichting belangrijk.

De screeningskosten per vastgestelde foetus met downsyndroom zijn met de combinatietest wat lager dan bij het huidige aanbod. In de kostenanalyse zijn de zorg- en de maatschappelijke kosten voor mensen met downsyndroom overigens buiten beschouwing gelaten. Besparingen hierop zijn immers niet het doel van de screening. De zwangere vrouw en haar eventuele partner mogen niet het gevoel krijgen dat screenen erop gericht is latere kosten te besparen.

De combinatietest komt dus als beste test naar voren. De commissie verwacht dat de nut-risicoverhouding gunstig uitvalt als voldaan wordt aan de in dit advies besproken kwaliteitseisen.

Aan wie moet deze test nu aangeboden worden? De commissie stelt vast dat het aanbieden van de combinatietest met als grenswaarde 1 op 175 aan alle zwangere vrouwen de best denkbare combinatie geeft van zo weinig mogelijk fout-positieve en fout-negatieve testuitslagen of anderszins prenataal niet-gedetecteerde gevallen. Zij concludeert dat wetenschappelijk gezien een leeftijdsgrens geen voordelen biedt – integendeel.

Invoering van testen op downsyndroom en neuralebuisdefecten

De commissie adviseert screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten voor alle zwangere vrouwen mogelijk te maken, met de combinatietest (1:175) respectievelijk tweedetrimesterechoscopie. Zij vindt de voor de uitvoering vereiste hoge kwaliteit haal-

baar, mits er sprake is van een samenhangend programma binnen één organisatiestructuur en met landelijke aansturing. Centrale regie is nodig voor herordering van de bestaande wildgroei en voor kwaliteitsbewaking, registratie en evaluatie van het screeningsprogramma. Deze regie is ook vereist om nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen in goede banen te leiden.

Om een hoge kwaliteit van de uitvoering te garanderen kan voor invoering van de combinatietest dezelfde organisatiestructuur worden gebruikt als de drie verloskundige beroepsgroepen onlangs voorstelden voor herordering van de routine echoscopie. Regionale samenwerkingsverbanden moeten verantwoordelijk zijn voor de uitvoering. In deze uitvoeringsorganisaties zijn alle betrokken beroepsgroepen vertegenwoordigd. Als de regio's overeenkomen met de adherentiegebieden van de acht academische centra voor prenatale diagnostiek, zijn de daar aanwezige kennis, ervaring en faciliteiten goed te benutten.

De screening zelf moet plaatshebben in een beperkt aantal centra met gecertificeerde echoscopisten. Deze moeten genoeg verrichtingen doen om hun ervaring op peil te houden. Het laboratoriumonderzoek vergt eveneens concentratie van voorzieningen. Ook hier bevordert kwantiteit de kwaliteit. Gedacht wordt aan acht laboratoria die voldoen aan kwaliteitseisen, zoals deelname aan ringonderzoek. Eén daarvan dient als referentielaboratorium.

De commissie adviseert een landelijke commissie in te stellen die sturing geeft aan het programma. Verder zijn op centraal niveau een onafhankelijke evaluatiecommissie en een door de beroepsgroepen op te richten opleidingsinstituut nodig. Uniforme registratie van relevante gegevens is onmisbaar voor doeltreffende kwaliteitsbewaking en continue evaluatie van de uitvoering en de uitkomsten van de screening. Controle vooraf op de kwaliteit van screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten is mogelijk en nodig in het kader van de vergunningsprocedure volgens de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO).

Deze regionale opzet met centrale regie biedt behalve efficiënt gebruik van voorzieningen die de kwaliteit garanderen ook een infrastructuur om nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen in prenatale screening in goede banen te leiden. De opzet sluit ook aan bij de huidige inzichten over de verloskundige organisatie in Nederland. De commissie adviseert dan ook deze organisatiestructuur in te voeren ongeacht de uitkomst van de besluitvorming over de screening.

Wetenschappelijk onderzoek

De commissie beveelt verder aan wetenschappelijk onderzoek te doen naar de beste manier om zwangere vrouwen te informeren over de voor- en nadelen van de screening. Ook moet onderzocht worden hoe het beste is vast te stellen of hun keus om daar wel of

niet aan deel te nemen op voldoende informatie berust en in overeenstemming is met hun normen en waarden.

Nader wetenschappelijk onderzoek is daarnaast gewenst naar de beste handelwijze wanneer door de screening een verdikte nekplooi is vastgesteld, maar bij invasieve diagnostiek géén chromosoomafwijking is gevonden. In dit geval is de kans op structurele afwijkingen (vooral van het hart), op vruchtdood en op zeldzame genetische syndromen verhoogd. De vraag is of een speciale controle met gerichte diagnostiek beter is dan een routine tweedetrimesterechoscopie en zo ja, boven welke grenswaarde voor een verdikte nekplooi. In afwachting van de studieresultaten kan worden volstaan met een routine echo of dient als grenswaarde het 99^{ste} percentiel.

Zolang de waarde van extra echomarkers (bijvoorbeeld de aanwezigheid van neusbot) niet duidelijk aangetoond is, verdienen zij geen plaats in de screening op downsyndroom.

Executive Summary

Health Council of the Netherlands. Prenatal Screening (2); Down's syndrome, neural tube defects. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/06

Report issues

What are the best tests for detecting neural tube defects and Down's syndrome in a foetus during pregnancy? And what is the best way to conduct this prenatal screening? These are the central issues in this advisory report.

The aim of screening is to provide people who wish for it with information about the presence or absence of the disorder in question. This enables them to terminate the pregnancy where appropriate or to make preparations for the birth of a child with Down's syndrome or a neural tube defect.

Prenatal screening for Down's syndrome and neural tube defects was also addressed in another report, which was published by a Health Council Committee in 2001. The present report contains the findings of a Committee of the Health Council based on the most recent developments.

Background

At present, in the Netherlands, pregnant women aged 36 and above qualify for tests for Down's syndrome. Depending on the stage of the pregnancy, the test takes the form of chorionic villus sampling (from eleven weeks onwards) or amniocentesis (from sixteen weeks onwards). This invasive approach is very reliable, but it can sometimes induce a miscarriage. When women above the age of 36 are screened, the number of miscarriages after invasive diagnosis is even larger than the number of diagnoses of Down's syn-

drome (detection/miscarriage ratio: 0.7). Furthermore, this approach fails to detect more than half of the cases of Down's syndrome. This is because, although the risk of giving birth to a child with this disorder increases with age, most mothers of a child with Down's syndrome are actually younger than 36 years of age during their pregnancy.

Since the early eighties, new screening tests have been developed that involve less risk. This means that better estimates can be made of the risk of Down's syndrome than those based on age alone. In 2001, the Health Council advised that it was no longer scientifically defensible to rely solely on the screening of women aged 36 and above. It suggested making screening for Down's syndrome available to all pregnant women, whatever their age. The proposed method was the triple test – a blood test in the second trimester of pregnancy – as the most tried and tested approach at that time. In the interim, there have been further important publications on testing for Down's syndrome or neural tube defects. The Health Council believed that a new advisory report was therefore justified.

Opinion on testing for neural tube defects

There have been a number of changes in the situation relating to screening for neural tube defects since 2001. It is no longer a question of which test method is preferable: a blood test or ultrasound in the second trimester of the pregnancy. The test properties of ultrasound are better and women prefer it to a blood test. The professional organisations representing midwives, obstetricians and GPs declared their support for ultrasound in 2003.

Opinion on testing for Down's syndrome

What is the best alternative for the current policy of offering invasive testing to women aged 36 and above? On the basis of what we now know about the test's properties, acceptance by the target group and feasibility, the combined test is the best method for prenatal screening for Down's syndrome. The combined test involves a blood test and nuchal translucency measurement by means of ultrasound, both in the first trimester. The combined test is preferable to the triple test that the Health Council considered to be the best in 2001.

First of all, the combined test performs best as a test in practice. Models were used to predict sensitivity and specificity rates of the combined test for Down's syndrome. These values have now been confirmed by the results of a large number of studies. The combined test does not, incidentally, give complete certainty, but it does provide information about the risk of Down's syndrome. Chorionic villus sampling is necessary for confirmation.

Use of the combined test also greatly improves the ratio of the number of miscarriages after invasive diagnosis to the number of Down's syndrome pregnancies detected (the detection/miscarriage ratio increases from 0.7 to 3.3). At present, in women aged 36 and above, chorionic villus sampling or amniocentesis is carried out immediately. A test of this kind involves risk, and it also worries the women who undergo it. However, if the combined test gives a negative result, an invasive test is unnecessary. This drastically reduces the number of invasive tests and the number of associated miscarriages. The total number of abortions (induced abortions for Down's syndrome and miscarriages after invasive diagnosis) is also lower with screening using the combined test than with the current approach, assuming that all other things, such as participation rates, are equal. Here, a risk of 1 in 175 of a live birth involving Down's syndrome is the cut-off value for an adverse result from the combined test.

The combined test is also satisfactory from the point of view of acceptance. Women very much prefer screening early in the pregnancy. The other indications for acceptability and feasibility are also favourable. The implementation of the combined test does mean that women have to be seen by a midwife or doctor earlier in the pregnancy. To this end pregnant women must be provided with appropriate information.

The cost of screening, per detected Down's syndrome foetus, is slightly lower with the combined test than with the current test. The cost analysis does not, incidentally, include the cost of care or the social costs for people with Down's syndrome. Savings in these areas are not the purpose of screening. The pregnant women and, where appropriate, their partners must not be given the feeling that the aim of screening is to make savings.

The combined test therefore emerges as the best option. The Committee expects the risk-benefit ratio to be favourable if the quality requirements discussed in this advisory report are met.

To whom should this test be offered? The Committee notes that offering the combined test with a limit value of 1 in 175 to all pregnant women is the best conceivable combination of the minimum number of false negative and false positive test results. It concludes that, in scientific terms, there are no advantages to an age limit.

Implementation of testing for Down's syndrome and neural tube defects

The Committee recommends making screening for Down's syndrome and neural tube defects available to all pregnant women. It believes that the high quality required for implementation is feasible, on condition that there is a coordinated programme within a single organisational structure and with national management. Central control is necessary for the restructuring of the present situation of unbridled growth and for quality

control, registration and evaluation of the screening programme. Control of this kind is also needed to steer new scientific developments in the right direction.

Regional partnerships must be accountable for implementation. These associations represent all the professions involved. If the regions make agreements with the areas associated with the eight teaching centres for prenatal diagnostics, it will be possible to make the most of their know-how, experience and facilities. In order to safeguard the quality of implementation, the same organisational structure can be used for the introduction of the combined test as the one recently proposed by the three obstetric professions for the reorganisation of routine ultrasound testing.

The screening itself will have to take place in a limited number of centres with qualified ultrasound operators. These operators will have to carry out enough procedures to maintain their level of expertise. Laboratory tests also require facilities to be concentrated. Here again, quantity benefits quality. Consideration should be given to the inclusion of eight laboratories that meet quality requirements, such as participation in ring studies. One of them should act as the reference laboratory.

In addition, the Committee advises the establishment of a national committee to direct the programme. Furthermore, at the central level, an independent evaluation committee is required, as well as a training institution to be established by the professional bodies. Uniform records containing relevant data are indispensable for effective quality control and the continuous evaluation of implementation and of the results of the screening programme. Checks on the quality of screening for Down's syndrome and neural tube defects are also possible and necessary as part of the licensing procedure pursuant to the Population Screening Act.

In addition to the efficient use of facilities that safeguard quality, this centrally controlled regional structure provides an infrastructure for steering new scientific developments in prenatal screening in the right direction. This approach would also fit in with current thinking about the organisation of obstetric care and midwifery in the Netherlands. The Committee therefore advises that this organisational structure be introduced, regardless of the results of the decisions made with respect to screening.

Scientific research

The Committee also recommends that scientific research be carried out into the best way of informing pregnant women about the benefits and drawbacks of screening. Research is also required into the best way of determining whether their decision to undergo a screening or not is based on adequate information and is in accordance with their standards and values.

Further scientific investigation is also required into the best approach following an increased nuchal translucency measurement in a fetus with a normal karyotype. In these

cases, the risk of structural abnormalities (particularly of the heart), foetal death and rare genetic syndromes is higher. The question is whether a special examination with specific diagnostic techniques is better than a routine second-trimester ultrasound scan and, if so, above which limit value for a thickened neck fold. Pending the study results, routine ultrasound scanning will be adequate. Alternatively, the 99th percentile should be adopted as the limit value.

Until the value of additional ultrasound markers (nasal bone, soft markers) has been clearly demonstrated, they should not be used in screening for Down's syndrome.

Inleiding

1.1 Achtergrond

In overeenstemming met officieel beleid krijgen zwangere vrouwen van 36 jaar en ouder in Nederland direct, zonder voorafgaande bloedtest of echo, invasieve diagnostiek op downsyndroom (DS) aangeboden. Afgezien daarvan is prenatale screening op downsyndroom maar ook op neuralebuisdefecten (NBD: anencefalie, open rug) hier niet gestructureerd. Zwangere vrouwen, ook onder de 36 jaar, verzoeken steeds vaker om niet-invasieve screening op downsyndroom of neuralebuisdefecten, of krijgen dat aangeboden.

Dit is op drie punten reden tot zorg. Deze drie punten samen betekenen ongelijke toegang tot prenatale screening en suboptimale zorg. Allereerst bestaat er in de praktijk grote variatie in het tijdens zwangerschapscontroles ter sprake brengen van de verschillende testmogelijkheden (RVZ04, TK03). Het ontbreekt aan consistente verstrekking van goede informatie aan alle zwangere vrouwen.

In de tweede plaats is er grote variatie in de uitvoering van de screening, zowel in het eerste als in het tweede trimester (periode van drie maanden) van de zwangerschap. Vrijwel alle zwangere vrouwen ondergaan echoscopie (RVZ04). De ‘termijnecho’ is vooral bedoeld om de precieze zwangerschapsduur vast te stellen. In de praktijk wordt de echo daarnaast ook steeds vaker voor screening op downsyndroom gebruikt. Er wordt dan ook naar de nekplooidikte van de foetus gekeken (Zwe02). Dit gebeurt niet altijd met informed consent, en ook niet bij de voor nekplooiemeting juiste zwangerschapsduur

en met de vereiste deskundigheid en apparatuur. Ook de screening op neuralebuisdefecten is verre van optimaal (Old03, Vad03).

In de derde plaats ontbreken de voorwaarden voor een hoge kwaliteit, zoals regeling van opleiding en certificering van echoscopisten, afstemming tussen de screening op downsyndroom en die op neuralebuisdefecten en coördinatie van deeltaken van bij de uitvoering betrokken beroepsgroepen. Er is daarnaast ook nagenoeg geen kwaliteitsbewaking, registratie en evaluatie van de screening.

1.2 Adviesvragen en commissie

In mei 2001 bracht de Gezondheidsraad een advies uit over prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten (GR01). Vastgesteld werd dat screening louter op basis van leeftijd (de grens van 36 jaar) wetenschappelijk niet langer verdedigbaar is als enige benadering. Ook jongere zwangere vrouwen zouden, in gelijke mate, toegang tot screening moeten hebben. De betrokken commissie van de raad sprak zich in dit verband uit voor de zogenoemde tripeltest. Maar tegelijk wees zij erop dat er nog veel wetenschappelijk onderzoek gaande was naar screeningstests. Intussen zijn er belangrijke nieuwe publicaties op dit terrein verschenen.

De voorzitter van de Gezondheidsraad besloot daarom de recente ontwikkelingen in kaart te brengen en op basis daarvan opnieuw te adviseren over prenataal screenen op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Daartoe stelde hij op 28 augustus 2003 een nieuwe commissie in (bijlage A). De commissie werd niet geacht zich uit te spreken over de aanvaardbaarheid van de screening op zich, want dit gebeurde al uitvoerig in het advies van 2001. Bovendien heeft de overheid al geruime tijd geleden besloten tot acceptatie van een bepaalde vorm daarvan. De taak van de commissie was veeleer mogelijkheden tot optimalisatie van de screeningsstrategie aan te geven. Zij beantwoordt daartoe in dit advies de volgende vragen:

- Welke gangbare testmogelijkheden zijn er op dit moment voor screenen op downsyndroom en neuralebuisdefecten?
- Wat is de beste test voor neuralebuisdefecten?
- Wat is de beste test voor downsyndroom?
- Wat is de beste screeningsstrategie voor downsyndroom?
- Hoe kan screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten het beste uitgevoerd worden?

Testmogelijkheden en beoordelingscriteria

Wat zijn op dit moment de meest gangbare mogelijkheden voor testen op downsyndroom en neuralebuisdefecten en aan welke criteria kunnen deze het best getoetst worden? Deze vragen worden in dit hoofdstuk beantwoord. Eerst bespreekt de commissie echter kort de belangrijkste ontwikkelingen op het gebied van testen en geeft zij uitleg bij een aantal begrippen.

2.1 Ontwikkelingen

2.1.1 Downsyndroom

Sinds dertig jaar komen in Nederland zwangere vrouwen boven een bepaalde leeftijd in aanmerking voor prenataal onderzoek naar downsyndroom. Tot 1985 lag de grens bij 38 jaar, op dit moment ligt die bij 36 jaar. Het onderzoek gebeurt met invasieve diagnostiek: een vlokcentest bij een zwangerschapsduur vanaf elf weken (maar nog in het eerste trimester van de zwangerschap) of een vruchtwaterpunctie vanaf zestien weken (tweede trimester). Beide vormen van onderzoek zijn nagenoeg bewijzend voor het wel of niet aanwezig zijn van downsyndroom bij de foetus, maar hebben een kans dat een miskraam wordt opgewekt. Die kans is ongeveer één procent, althans blijktens de schaarse wetenschappelijke literatuur (Mul02b, Tab86, Wal97). Dit is ook het uitgangspunt bij de berekeningen in dit advies en bijlage B. De commissie acht het aannemelijk dat de werkelijke kans kleiner is, rond een half procent, wanneer – zoals in Nederland – de prenatale diagnostiek wordt gedaan in gespecialiseerde centra door ervaren gynaecologen.

In de afgelopen twintig jaar zijn nieuwe, niet-invasieve screeningstests beschikbaar gekomen. Daarmee is de kans op downsyndroom beter te schatten dan op grond van alleen de leeftijd van de aanstaande moeder. In het buitenland is niet-invasieve screening voor alle zwangere vrouwen, ongeacht hun leeftijd, inmiddels algemeen aanvaard en op grote schaal ingevoerd (Mul02a, NSC03, Sum03).

De eerste niet-invasieve tests waren bloedtests die alleen in het tweede trimester van de zwangerschap toepasbaar zijn, zoals de tripeltest vanaf week vijftien: een kansschatting op grond van enerzijds het gehalte aan drie merkstoffen in het bloed van zwangere vrouwen en anderzijds hun leeftijd.

Later verschenen er bloedtests en andere tests die al in het eerste trimester toepasbaar zijn, zoals de al genoemde echoscopische meting van de dikte van de nekplooi (*nuchal translucency*, NT), een echovrije zone door een onderhuidse vochtophoping in het nekgebied van de foetus. Ook deze nieuwere tests geven een kans aan en bieden dus op zichzelf geen uitsluitel over downsyndroom bij de foetus. Zoals gebruikelijk bij screening is bij een afwijkende uitkomst vervolgonderzoek – in dit geval met de vlok-kentest of de vruchtwaterpunctie – nodig om het vermoeden van downsyndroom te kunnen bevestigen of uitsluiten.

2.1.2 *Neuralebuisdefecten*

Sinds dertig jaar is bekend dat een verhoogd gehalte aan alfafoetoproteïne (AFP) in het bloed van de moeder wijst op de aanwezigheid van een neuralebuisdefect bij de foetus. De vermoede diagnose is tegenwoordig te bevestigen of uit te sluiten met geavanceerd echoscopisch onderzoek. In verschillende landen bestaan nationale of regionale screeningsprogramma's voor neuralebuisdefecten. Vanaf eind jaren tachtig zijn deze meestal gecombineerd met screening op downsyndroom, omdat toen bekend was geworden dat het AFP-gehalte ook informatie geeft over downsyndroom. Waar een hoog gehalte wijst op een neuralebuisdefect, wijst een laag gehalte juist op de aanwezigheid van downsyndroom.

Na een bloedtest waaruit een verhoogd AFP-gehalte bleek, kon dan een vruchtwaterpunctie worden uitgevoerd. Deze invasieve diagnostiek wordt echter steeds minder uitgevoerd (WPD03). Geavanceerd ultrageluidonderzoek is steeds beter geworden en is daardoor een grotere rol gaan spelen in de prenatale diagnostiek van neuralebuisdefecten (Wla03). De kwaliteit van basaal ultrageluidonderzoek is eveneens sterk verbeterd. De afgelopen tien jaar is echoscopisch onderzoek rond de twintigste week – en daarmee ook screening op neuralebuisdefecten – in de meeste Westerse landen een vast onderdeel van de verloskundige zorg geworden (Old03). In Nederland is dit niet het geval. Op dit punt vraagt de organisatie van de verloskundige zorgverlening verbetering (Vad03).

Prenatale screening en primaire preventie moeten overigens als elkaar aanvullende benaderingen worden beschouwd. Neuraaldefecten kunnen tot op zekere hoogte voorkomen worden, namelijk door adequate inneming van foliumzuur. De grootte van het in de praktijk te bereiken preventieve effect is echter nog niet duidelijk (Pal03). Ruim de helft van de vrouwen met een zwangerschapswens krijgt op dit moment te laat advies over foliumzuursuppletie (Meij03).

2.2 Begrippen

Het woord ‘onderzoek’ wordt in dit advies in drie betekenissen gebruikt: (1) individuele diagnostiek, (2) diagnostisch onderzoek op meer algemene schaal, namelijk in het kader van screening (bevolkingsonderzoek), en (3) wetenschappelijk onderzoek. Om verwarring te voorkomen hanteert de commissie voor de derde betekenis altijd het voorvoegsel ‘wetenschappelijk’ of gebruikt zij het synoniem ‘studie’.

Voor een goed begrip van de prestaties van een prenatale test is inzicht nodig in de betekenis van de volgende termen:

- *Percentage fout-negatieven of False Negative Rate (FNR)*: het percentage foetussen met downsyndroom of een neuralebuisdefect waarbij de testuitslag ten onrechte geen afwijking laat zien.
- *Percentage fout-positieven of False Positive Rate (FPR)*: het percentage gezonde foetussen waarbij de testuitslag ten onrechte op een afwijking wijst.
- *Gevoeligheid* of sensitiviteit: het percentage foetussen met downsyndroom of een neuralebuisdefect met een positieve (afwijkende) testuitkomst. Een test met een hoge gevoeligheid leidt tot veel terecht-positieve en tot weinig fout-negatieve uitkomsten.
- *Specificiteit*: het vermogen van een test om *uitsluitend* foetussen met de betreffende aandoening te identificeren, vaak uitgedrukt als het percentage van de normale zwangerschappen met een daarmee overeenstemmende negatieve (niet-afwijkende) testuitkomst. Een test met een hoge specificiteit leidt tot weinig fout-positieve uitkomsten. Bij niet-invasieve prenatale screening op downsyndroom betekent een hoge specificiteit dat er weinig invasieve diagnostische ingrepen hoeven te worden gedaan en dat er dus weinig miskramen worden opgewekt. De gevoeligheid en de specificiteit van een test hangen met elkaar samen via het gekozen afkappunt (grenswaarde voor een positieve testuitslag). Verlaging van het afkappunt verhoogt de gevoeligheid, maar verlaagt de specificiteit. Verhoging van het afkappunt verbetert de specificiteit ten koste van een lagere gevoeligheid.
- *Detectiepercentage*: getal voor het vermogen van een screeningsmethode (bijvoorbeeld leeftijdscreening) om *alle* foetussen met de betreffende aandoening te identificeren, ongeacht de leeftijd van de moeder of haar deelname aan de screening.

Anders dan bij de gevoeligheid – een kenmerk van de test – betreft dit niet alleen gescreende, maar alle zwangere vrouwen.

- *Detectie/miskraamratio*: verhoudingscijfer voor het aantal vastgestelde foetussen met downsyndroom ten opzichte van het aantal miskramen door invasieve diagnostiek bij een bepaalde testmethode. Hoe hoger het cijfer, des te gunstiger (veiliger) is de strategie.

2.3 Testmogelijkheden

Van alle mogelijke tests bespreekt de commissie hier alleen de gangbare methoden die in recent wetenschappelijk onderzoek aan de orde kwamen.

- 1 *Termijnecho*: bij elf tot veertien weken. Deze scan is niet bedoeld voor screening en heeft een strikt verloskundige doelstelling (Vad03): de test geeft informatie over het intact zijn van de zwangerschap (hartactie), de plaats van de zwangerschap (binnen of buiten de baarmoeder), de zwangerschapsduur (af te lezen aan de kruinstuitlengte) en laat zien of er sprake is van een (mono- of dichoriale) meerlingzwangerschap. In sommige gevallen kan echter een verdikte nekplooi of een anencefalie worden waargenomen.
- 2 *Nekplooiemeting*: echoscopische meting van de nekplooi (*nuchal translucency*) in het eerste trimester, bij elf tot veertien weken (kruinstuitlengte 45 tot 85 millimeter), voor screening op downsyndroom.
- 3 *Routine eerstetrimesterechoscopie*: bij elf tot veertien weken, voor screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten (anencefalie). Nekplooiemeting omvat bepaling van de kruinstuitlengte. Bij mede op nekplooiemeting gebaseerde screening is dan ook een termijnecho, als apart onderzoek, overbodig. Voor nekplooiemeting zijn betere apparatuur en meer deskundigheid vereist dan voor een termijnecho. Zeer ernstige structurele afwijkingen zoals anencefalie zijn al in het eerste trimester vast te stellen.
- 4 *Vroege dubbeltest*: bepaling van het gehalte aan *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A) en de vrije β -fractie van humaan choriongonadrofine (β -hCG) in het bloed van zwangere vrouwen in het eerste trimester, bij acht tot veertien weken maar bij voorkeur bij tien of elf weken, voor screening op downsyndroom.
- 5 *Combinatietest*: combinatie van test 2 en 4.
- 6 *Tripeltest*: bepaling van het gehalte aan drie merkstoffen in het bloed van zwangere vrouwen, namelijk alfafoetoproteïne (AFP), ongeconjugeerd oestriol (uE3) en hCG of de vrije β -fractie daarvan, in het tweede trimester van de zwangerschap bij vijftien tot negentien weken – bij voorkeur in week zestien of zeventien – voor screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten.

- 7 *Quadrupeltest*: combinatie als in 6, maar dan met inhibine-A als vierde merkstof, in het tweede trimester, voor screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten.
- 8 *Geïntegreerde test*: combinatie van test 2 en PAPP-A in het eerste trimester met test 6 of 7 in het tweede trimester, voor screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten.
- 9 *Routine tweedetrimesterechoscopie (fetal anomaly scan of 20-weeken echo)*, bij achttien tot eenentwintig weken, voor de opsporing van ernstige aangeboren aandoeningen zoals *spina bifida* (open rug), van groeivertraging van de foetus en een afwijkende hoeveelheid vruchtwater.

2.4 Beoordelingscriteria

In de volgende hoofdstukken beoordeelt de commissie de testmogelijkheden voor prenataal screenen op neuralebuisdefecten en downsyndroom. Zij doet dat vooral op grond van de volgende criteria:

- a Geschiktheid van de testmethode, zoals die blijkt uit de testprestaties en de eenvoud van toepassing
- b Haalbaarheid
- c Aanvaardbaarheid van de psychische gevolgen van het testaanbod voor de doelgroep.

2.5 Doel en praktijk

De juridische en ethische overwegingen van het advies uit 2001 zijn nog steeds relevant. Zij blijven van kracht en komen hier niet opnieuw uitgebreid aan de orde.

Hoofdpunt van het normatieve kader van het advies uit 2001 is de aanvaardbaarheid van het doel en van de dagelijkse praktijk van prenatale screening op neuralebuisdefecten en downsyndroom.

Het screeningsaanbod heeft tot doel zwangere vrouwen en hun partners die daar prijs op stellen tijdig te informeren over de aan- of afwezigheid van downsyndroom of een neuralebuisdefect bij de foetus, om hen in staat te stellen bij een afwijkende uitkomst eigen afwegingen te maken: zich voorbereiden op de geboorte van een kind met die aandoening dan wel besluiten de zwangerschap af te breken. Het doel van screenen mag niet zijn om kosten te besparen door het zoveel mogelijk voorkomen van de geboorte van kinderen met bepaalde ernstige aandoeningen. De morele rechtvaardiging is gelegen in het principe van 'leed voorkomen' door het verschaffen van handelingsopties (GR94, GR01).

De commissie beseft dat er slechts een smalle marge is tussen een moreel aanvaardbaar en een onaanvaardbaar aanbod van prenatale screening (GR01). De grens wordt bepaald door de vraag of de screening ook in de praktijk beantwoordt aan het zojuist genoemde doel. De commissie komt daarop terug bij de formulering van kwaliteitseisen in hoofdstuk zes.

Beoordeling van tests voor neuralebuisdefecten

In dit hoofdstuk staat de vraag centraal welke test wetenschappelijk gezien het meest geschikt is om prenataal te screenen op neuralebuisdefecten.

De (serum) AFP-test en routine echoscopie zijn slechts tot op zekere hoogte te vergelijken. Zij dienen namelijk ook andere doeleinden dan screening op neuralebuisdefecten. De AFP-bepaling kan – als onderdeel van de tripeltest – ook bijdragen aan screenen op downsyndroom. Routine echoscopie heeft ook verloskundige doelstellingen en kan behalve neuralebuisdefecten andere structurele afwijkingen bij de foetus aan het licht brengen.

3.1 AFP-test

De AFP-test heeft een gevoeligheid van 80 procent voor neuralebuisdefecten bij de gebruikelijke afkapwaarde (2,5 maal de mediaan voor de desbetreffende zwangerschapsduur geldt meestal als grenswaarde voor een positieve testuitkomst) (Kri94, Sum03). De AFP-bepaling is de laatste jaren steeds preciezer geworden. Het percentage fout-positieve uitkomsten is verminderd van 2 naar 0,8 (Wal00, Wal00a).

3.2 Eerstetrimesterechoscopie

Eén op de drie neuralebuisdefecten leidt tot anencefalie (Boy00). Hierbij ontbreekt de hersenaanleg grotendeels. Deze aandoening is niet met het leven verenigbaar. Anencefa-

lie is in de meeste gevallen al in het eerste trimester vast te stellen met echoscopie (Che03, Eco98, Joh97, Spe03, Whi99). Een meta-analyse van negen studies kwam uit op een gevoeligheid van 86 procent zonder fout-positieve uitkomsten (HTA04).

Daarentegen is *spina bifida*, een ander gevolg van een neuralebuisdefect, niet goed vast te stellen vóór week achttien.

3.3 Tweedetrimesterechoscopie

Testeigenschappen

Is de gevoeligheid van echoscopie voor anencefalie nagenoeg honderd procent (Boy00), voor *spina bifida* ligt dit anders. Volgens een meta-analyse is de gevoeligheid van een tweedetrimesterechoscopie voor *spina bifida* 71 procent (Vos00). Een grote Europese studie komt uit op 74 procent (Boy00). Met training en strenge kwaliteitsborging kan dat percentage waarschijnlijk nog hoger uitvallen. Het betrekken van bepaalde kenmerken (*cranial signs*) bij de screening op *spina bifida* heeft de gevoeligheid vergroot. De meest recente meta-analyse had als uitkomst een gevoeligheid van honderd procent en een FPR van nul procent voor anencefalie en een gevoeligheid van 80 procent en een FPR van nul procent voor *spina bifida* (HTA04).

Aanvaardbaarheid voor de doelgroep

De belangstelling van zwangere vrouwen voor dergelijke ‘routine’ echoscopie is groot. Als daarbij geen afwijkingen aan het licht komen vermindert echoscopie ongerustheid en angstgevoelens (Gar02, Eur97). Het kunnen ‘zien’ van het ongeboren kind wordt als erg positief beleefd. De veronderstelling dat dit een gunstig effect op de binding met het ongeboren kind heeft, is overigens niet bevestigd in gecontroleerde studies (Bai97, Gar02, Rea84). De praktijk wijst duidelijk op een voorkeur van vrouwen voor echoscreening boven een bloedtest. Dit blijkt ook uit buitenlandse studies (Cra96, San98).

Voor de meeste mensen is het vernemen van een afwijkende uitkomst van de echoscopie emotioneel zeer ingrijpend. Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de besluitvorming over deelname aan routine echoscopie en naar het psychische effect van het constateren van afwijkingen bij de foetus waarvan de klinische betekenis onduidelijk is. Routine echoscopie wordt over het algemeen als (zeer) positief ervaren, ook als het een ernstige foetale afwijking aan het licht had gebracht.

Als bezwaar tegen zo’n routine echo in het tweede trimester wordt wel aangevoerd dat een eventueel neuralebuisdefect later in de zwangerschap wordt vastgesteld dan bij screening met een AFP-test. In de praktijk maakt dit echter niet uit voor de definitieve vaststelling. In beide gevallen is namelijk geavanceerd ultrageluidsonderzoek nodig om

uitsluitse te kunnen geven bij het vermoeden van een neuralebuisdefect. Dit onderzoek gebeurt pas na week achttien, omdat het voor die tijd moeilijker en minder betrouwbaar is.

Haalbaarheid

Jarenlang waren screening op neuralebuisdefecten en screening op downsyndroom goed met elkaar te combineren, via een bloedtest in het tweede trimester. Die combinatie ligt door verschillende ontwikkelingen nu minder voor de hand. Het tijdstip van screenen op downsyndroom komt steeds eerder te liggen en heeft vaker plaats in het eerste trimester. Screenen op *spina bifida* met echoscopie gebeurt daarentegen pas rond week twintig. Op dat tijdstip kan ook informatie over andere problemen verkregen worden. Door de verbetering in kwaliteit van het ultrageluidonderzoek zijn rond de twintigste week behalve neuralebuisdefecten namelijk ook andere ernstige aangeboren aandoeningen prenataal op te sporen, vaak met een hoge gevoeligheid en specificiteit. Ook zijn verloskundig belangrijke afwijkingen (groei vertraging van de foetus, afwijkende hoeveelheid vruchtwater) goed aan te tonen vóór de vierentwintigste week.

In de praktijk heeft al vaak routine echoscopie plaats, maar zeker niet altijd op het juiste tijdstip, en ook niet met de benodigde deskundigheid en de vereiste apparatuur (Old03, Vad03). Een belangrijke ontwikkeling is dat de betrokken beroepsgroepen onlangs eerste- en tweedetrimesterechoscopie voor alle zwangere vrouwen hebben voorgesteld (Vad03). Zij hebben afgesproken zowel landelijk als regionaal de voorwaarden hiervoor te scheppen en ook gezamenlijk de benodigde vergunningen krachtens de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO) aan te vragen bij de minister van VWS.

In 2001 wees een ruwe kostenschatting uit dat echoscreening anderhalf keer duurder uitvalt dan screening met de AFP-test (GR01). Een nieuwe kostenschatting leek de commissie niet zinvol.

3.4 Conclusie

De situatie is sinds 2001 in verschillende opzichten veranderd. De besturen van de beroepsverenigingen van verloskundigen, huisartsen en gynaecologen hebben de aanbeveling van de Commissie Verloskunde aanvaard om iedere vrouw de mogelijkheid van echoscopie in het eerste en het tweede trimester te bieden (Vad03). De vraag is niet langer of een bloedtest dan wel ultrageluidonderzoek de voorkeur verdient als benadering voor screenen op neuralebuisdefecten. De vraag is nu hoe de routine echoscopie het beste ingevoerd kan worden. Een oordeel daarover zal gegeven kunnen worden in het kader van de vergunningprocedure volgens de WBO.

Beoordeling van tests voor downsyndroom

Sinds het Gezondheidsraadadvies van 2001 is meer bekend geworden over de tests voor prenatale screening op downsyndroom, vooral over de testeigenschappen. In dit hoofdstuk beoordeelt de commissie de gangbare testmogelijkheden aan de hand van de drie genoemde criteria: geschiktheid, haalbaarheid en aanvaardbaarheid. Zij gaat ook in op de kosten van uitvoering. Het hoofdstuk eindigt met een aanbeveling ten gunste van een van de beoordeelde tests.

De commissie maakt hier geen onderscheid naar leeftijd. De voor- en nadelen van het hanteren van een leeftijdsgrens bij screenen komen aan de orde in hoofdstuk vijf.

4.1 Geschiktheid

4.1.1 Beoordelingsmethode

Veel aanwijzingen voor de geschiktheid van een test voor prenatale screening komen voort uit (observationale) studies bij vrouwen die al om andere redenen, bijvoorbeeld wegens hun leeftijd, prenatale diagnostiek ondergaan. Vervolgens kan met meta-analyses en modelberekeningen de geschiktheid van de test beter beoordeeld worden. Omdat modelberekeningen op veronderstellingen berusten, moeten de becijferingen tot slot worden getoetst in grote studies.

Sinds 2001 zijn veel nieuwe publicaties verschenen met belangrijk materiaal voor de wetenschappelijke bewijskracht van de geschiktheid van tests voor de screening. Een belangrijke plaats kent de commissie toe aan een meta-analyse van Cuckle en Arbuzova

(Cuc04). Deze meta-analyse omvat alle relevante studies die aan bepaalde eisen voldoen, zoals precieze vaststelling van de zwangerschapsduur, verrichting van de test op het juiste tijdstip in de zwangerschap, en informatie over het hele verloop van de zwangerschap of correctie voor vertekening. Deze alomvattende aanpak is van groot belang om de testkarakteristieken precies te kunnen bepalen. Met een enkele grote studie is die nauwkeurigheid niet haalbaar, omdat downsyndroom niet vaak voorkomt.

Tabel 4.1 geeft de belangrijkste uitkomsten van de meta-analyse. Van elke test worden de gevoeligheid en het percentage fout-positieve uitslagen weergegeven. In de volgende paragrafen wordt bij de beoordeling van de testmethoden steeds verwezen naar de resultaten van de bedoelde analyse (Cuc04).

Tabel 4.1 Gevoeligheid en percentage fout-positieve resultaten (FPR) van tests op downsyndroom. Afkappunt 1 op 250.

	Gevoeligheid (%)	FPR (%)
Tripeltest	65	4,7
Quadrupeltest	69	4,1
Vroege dubbeltest	63	4,8
Nekplooiemeting	71	2,4
Combinatietest	82	2,1
Geïntegreerde test:		
-zonder inhibine-A	86	1,7
-met inhibine-A	88	1,5

Bron: Cuc04

4.1.2 Screening in het tweede trimester

Tripeltest

Volgens de meta-analyse heeft de tripeltest een gevoeligheid voor downsyndroom van 65 procent en een specificiteit van 95,3 procent (dit wil zeggen 4,7 procent fout-positieve uitkomsten). De gevoeligheid is wat hoger als de vrije β -fractie van hCG wordt gebruikt in plaats van totaal hCG. De uitkomsten van vijftientig studies bevestigen deze resultaten (Cuc04).

De tripeltest heeft een hogere specificiteit dan het hanteren van de leeftijdsgrens van 36 jaar (met een leeftijd van 36 jaar of ouder opgevat als afwijkende 'testuitslag').

In 2001 kwamen in Nederland 26 000 van de ruim 200 000 zwangere vrouwen wegens hun leeftijd in aanmerking voor prenatale diagnostiek (WPD03). In deze leeftijdsgroep zijn ongeveer 200 gevallen van downsyndroom te verwachten. Dit betekent voor de overige vrouwen boven de 36 jaar (26 000 minus 200; 13 procent van het totale

aantal zwangere vrouwen) dat er *geen* sprake van deze aandoening is en dat de leeftijds-grens ten onrechte een verhoogde kans op downsyndroom voorspelt. Bij toepassing van de tripeltest is het percentage fout-positieve voorspellingen veel lager dan 13, namelijk 4,7 (tabel 4.1).

Quadrupeltest

Toevoeging van een vierde component aan de tripeltest – bepaling van het gehalte aan inhibine-A in het bloed van de moeder – verbetert de testprestaties enigszins (tabel 4.1). De uitkomsten van grote studies geven hier echter geen ondubbelzinnige bevestiging van (Ben03, Wal03, Wal03a).

Er zijn op dit moment geen andere testmethoden om de prestaties van serumscree-ning in het tweede trimester te verbeteren.

Tweedetrimesterechoscopie

Er is geen geschikte screeningstest voor downsyndroom in het tweede trimester op basis van *soft markers*. Dit zijn echobevindingen zoals een verdikte *nuchal fold* (niet te ver-warren met de *nuchal translucency*), een verwijd nierbekken, een kort dijbeen en een kort opperarmbeen van de foetus. Het vaststellen van *soft markers* op de 20-weeken echo heeft een lage gevoeligheid en leidt vaak tot onnodige verwijzingen voor geavanceerd ultrageluidonderzoek of invasieve diagnostiek (Cuc04, Mac00, Smi01). Zolang de onderlinge afhankelijkheid van *soft markers* niet bekend is en er geen betere, gecombi-neerde test ontwikkeld is, verdienen zij geen plaats in de screening (Bai97, Cuc02, HTA04).

4.1.3 Screening in het eerste trimester

De uitkomsten van screening in het eerste trimester kunnen niet zonder meer worden vergeleken met die van het tweede. Ze moeten namelijk gecorrigeerd worden voor ver-tekening, omdat veel downsyndroom-zwangerschappen spontaan in een miskraam ein-digen. Als daarmee geen rekening wordt gehouden, wordt de gevoeligheid van de test overschat. De vertekening (*viability bias*) is namelijk groter naarmate vroeger in de zwangerschap wordt gescreend, want dan is ook de miskraamkans groter. Die kans is 31 procent gerekend vanaf het eerste trimester, en 24 procent vanaf het tweede (Mor99, Spe01).

Nekplooiemeting

Het staat nu vast dat nekplooiemeting als zelfstandige test beter presteert dan elke andere vorm van screening in het eerste of tweede trimester, ook als daarvoor de tripeltest wordt gebruikt (Bri01, Cha03, Com02, Cuc04, Gas01, Way01, Zop01). Nekplooiemeting heeft een gevoeligheid van 71 procent bij een FPR van 2,4 procent (tabel 4.1).

Combinatietest

De combinatietest bestaat uit nekplooiemeting en een bloedtest, doorgaans de (vroeg) dubbeltest. De combinatietest heeft een gevoeligheid van 82 procent en het aantal fout-positieve uitkomsten is 2,1 procent (Cuc04).

Deze resultaten worden bevestigd – ook voor individuele kansschattingen – door de uitkomsten van een groot aantal recente studies (Bin02, Bri01, Cha03, Com02, Gas01, Kai02, Kra00, Mic01, Mul03, Nie01, Pre02, Sch02a, Snij98, Spe02, Spe03, Wap03, Way01).

Het percentage fout-positieven is belangrijk hoger dan 2,1 als tussentijds een deel van de uitslag wordt meegedeeld aan de betrokkenen (Cuc04). De neiging daartoe bestaat bij nekplooiemeting. Dit probleem is te vermijden door nekplooiemeting pas te doen als de resultaten van de dubbeltest beschikbaar zijn en de uitkomsten gelijktijdig te verwerken in de kansberekening (Cuc02).

Extra echomarkers

Een veelbelovende echomarker voor downsyndroom is de afwezigheid van neusbot bij de foetus in het eerste trimester (Cic01, Cic03, Orl03, Ota02, Zop03). Modelberekeningen geven aan dat de gevoeligheid en specificiteit van nekplooiemeting of de combinatietest sterk toenemen als ook de aanwezigheid van neusbot bepaald wordt en deel uitmaakt van de kansschatting (Cuc01, Cuc04). De meeste studies betreffen echter vrouwen die waren verwezen naar academische centra. De onderzoeksresultaten zijn nog niet bevestigd in grote, representatieve studies.

4.1.4 *Screening in het eerste en tweede trimester*

De geïntegreerde test bestaat doorgaans uit nekplooiemeting en bepaling van PAPP-A in het eerste trimester en de quadrupeltest (bepaling van AFP, hCG, uE3 en inhibine-A) in het tweede trimester. Volgens modelberekeningen heeft de geïntegreerde test een gevoeligheid voor downsyndroom van 86 procent en is 1,7 procent van de testuitslagen fout-positief (Cuc04). Dit betekent dat van alle screeningstests op downsyndroom de geïnte-

greerde test de beste prestaties levert, althans in theorie. In de praktijk is de gevoeligheid lager. Veel vrouwen haken namelijk tussentijds af, omdat tussen de testonderdelen nogal wat tijd verstrijkt (Wal03a). De modelberekeningen zijn nog niet bevestigd in grote studies.

4.1.5 *Foetale cellen, vrij DNA, messenger-RNA*

Er zijn de laatste twintig jaar veel studies gedaan naar foetale cellen of vrij circulerend foetaal DNA in moederlijk bloed (GR01) of in een uitstrijk van de baarmoedermond. Dit heeft echter nog geen bruikbare test opgeleverd die kan dienen als niet-invasief alternatief voor vruchtwateronderzoek of vlokcentest. Ook levert deze aanpak nog geen alternatief voor of aanvulling op de combinatietest of een andere benadering voor screening op downsyndroom (Bia02, Hol01). Hetzelfde geldt voor de recente ontdekking dat *messenger-RNA* uit de moederkoek in meetbare hoeveelheden aanwezig is in het bloed van zwangere vrouwen (Ng03).

4.1.6 *Conclusie*

Van alle testmogelijkheden levert de combinatietest in de praktijk de beste prestaties. De met modelberekeningen geschatte waarden voor de gevoeligheid en specificiteit van deze test zijn inmiddels in een groot aantal studies bevestigd. In theorie kan de geïntegreerde test weliswaar nog iets beter presteren dan de combinatietest, maar het is zeer de vraag of dit ook geldt voor de praktijk van alledag en bij toepassing op grote schaal.

4.2 **Haalbaarheid**

4.2.1 *Screening in het tweede trimester*

De meeste ervaring is opgedaan met de tripeltest. Uit tal van publicaties blijkt dat screening met deze test haalbaar is in regionale of landelijke programma's (Mul02a, NSC03, Sum03).

Voor de quadrupeltest ligt dit anders. Er blijken veel problemen te zijn met de bepaling van inhibine-A (Hoo04). In een recente studie – de *Serum, Urine and Ultrasound Screening Study* (SURUSS) – waren de uitkomsten van de inhibine-A-bepaling zelfs onbruikbaar (Wal03a).

4.2.2 Screening in het eerste trimester

Combinatietest

De ervaring met nekplooimeting, meestal in combinatie met de dubbeltest, is in korte tijd sterk toegenomen. Aanvankelijk leek het een probleem om nekplooimetingen goed uit te voeren (Kor96). Het blijkt echter goed mogelijk – ook bij screening op grote schaal en in verschillende werelddelen – om het aantal mislukte of niet-adequate nekplooimetingen tot vrijwel nul te beperken (Bin02, Bri01, Cha03, Cro02, Gas01, Gra99, Kai02, Lam02, Mul02, Sch02a, Wap03, Zop01).

Sommige centra hebben inmiddels al meer dan vier jaar ervaring (Spe03, Way01). In landen als Denemarken, Engeland, Frankrijk, Schotland en Japan is men overgestapt op de combinatietest of wordt dit overwogen (Fuk02, HTA04, Mul03, NHS03, Sun03, Tab03). Met training in nekplooimeting en kwaliteitsbewaking daarvan bestaat ook al veel wetenschappelijke en praktische ervaring (Chr01, Log02, Nic02, Snij02).

Met nieuwe technieken – *random access immunoassay* en geautomatiseerde immuno-fluorescentiebepalingen – kan de uitslag van de dubbeltest binnen twintig minuten worden verkregen. Dit maakt het mogelijk *pre-test counseling*, informed-consentprocedure, bloedafname, dubbeltest, nekplooimeting en het medelen van de uitslag van de combinatietest in één consult af te ronden. Deze benadering wordt toegepast in zogenoemde *one-stop clinics for assessment of risk (OSCAR) for fetal anomalies* (Bin02, Spe03). De OSCAR-benadering is volgens de commissie echter alleen aanvaardbaar voor mensen die zich al goed voorbereid hebben en voor wie het besluit om deel te nemen aan de screening al vrijwel vaststaat. Over het algemeen zullen een eerder consult en daarna nog ruime bedenktijd nodig zijn.

Ook in Nederland dringen nekplooimeting en combinatietest duidelijk door tot de praktijk (Lit03, RVZ04). In technische zin (laboratoriumonderzoek, nekplooimeting, kansschatting, kwaliteitsbewaking) is de combinatietest in Nederland operationeel (Sch03).

De eerste gedocumenteerde ervaringen zijn gunstig (Gra99, Gra02, Mül02, Paj98, Paj00), maar betreffen geselecteerde verloskundige praktijken. Een onderzoek naar de haalbaarheid van screenen met de combinatietest in niet-geselecteerde praktijken is in voorbereiding (GR03). Belangrijke vragen zijn of vrouwen zich tijdig melden en welk effect het screeningsprogramma heeft op de werkbelasting van de zorgverleners. Volgens gegevens van het Rotterdamse Onderzoek naar Gezondheid, Groei en Ontwikkeling (Generation R) ondergaat nu al (zonder speciale maatregelen) bijna de helft van de aanstaande moeders vóór de veertiende week een echoscopie. In een aantal verloskundige praktijken heeft verreweg het grootste deel van de eerste consulten plaats vóór

week tien. Die vrouwen zouden dus op tijd zou zijn voor de combinatietest. In een Engelse studie koos in het eerste jaar na de overstap op nekplooimeting 70 procent van de aanstaande moeders in de deelnemende ziekenhuizen voor deze test (Pan95a).

Extra echomarkers

Of checken op extra echomarkers betrouwbaar is hangt sterk af van de ervaring van de echoscopisten. Zij lijken na 80 tot 120 onderzoeken betrouwbaar te kunnen vaststellen of het neusbotje aanwezig is (Cic03a).

Voor betrouwbare bepaling van de *afmeting* van het neusbotje in het eerste trimester – mogelijk ook een bruikbare echomarker (Cic03b) – is nog meer ervaring nodig. Echoscopisten moeten daarbij ook rekening houden met etnische variatie. De grootte van het neusbotje is in het tweede trimester gemakkelijker te meten.

Om te kunnen besluiten of deze echomarkers in de screening een plaats verdienen, moeten de uitkomsten van grote studies worden afgewacht. Ook moeten eerst de eisen voor opleiding en kwaliteitsbewaking worden vastgelegd (Orl03, Sen03, Son03).

4.2.3 *Screening in het eerste en tweede trimester*

De geïntegreerde test bestaat uit twee componenten die elk op zich toe te passen zijn. Maar dit wil nog niet zeggen dat de test als geheel voldoet. Dit hangt sterk af van de acceptatie van de test door de betrokken beroepsgroepen en de vrouw zelf, en van de daaraan te stellen ethische en juridische eisen.

4.2.4 *Conclusie*

De grootste zekerheid over haalbaarheid geldt voor de tripeltest, gevolgd door de combinatietest.

4.3 **Aanvaardbaarheid voor de doelgroep**

Acceptatie

Tripeltest, nekplooimeting en combinatietest hebben een hoge acceptatie onder zwangere vrouwen. Dat blijkt uit buitenlandse studies (Mul02a, NSC03, Spe03, Sum03) maar ook door de toename in gebruik in Nederland. Hoewel deze tests hier niet standaard aan zwangere vrouwen worden aangeboden, worden ze steeds vaker toegepast, onder jongere maar ook oudere zwangeren (Rijn98, Sch03a). In de jaren negentig werden in Nederland jaarlijks bijna 8 000 bloedtests gedaan voor screening in het tweede trimester

(GR99). In 2002 lieten naar schatting 40 000 van de 200 000 zwangere vrouwen een niet-invasieve screeningstest doen: 10 000 tripeltests en andere tweedetrimestertests, 20 000 nekplooimetingen en 10 000 combinatietests (nekplooimeting gecombineerd met dubbeltest) (Lit03, Sch04). Dit verklaart waarschijnlijk dat het percentage zwangere vrouwen van 36 jaar en ouder dat van invasieve prenatale diagnostiek gebruikmaakt, tussen 1990 en 2001 is gedaald van 57 naar 32 (WPD03). Een recente enquête onder zwangere vrouwen gaf aan dat 25 procent van de vrouwen van 36 jaar en ouder gebruikmaakt van invasieve diagnostiek, 34 procent van de nekplooimeting en 12 procent van de tripeltest (RVZ04).

Behalve een stijging in het totale aantal niet-invasieve tests is er een duidelijke verschuiving van tweede- naar eerstetrimesterscreening waarneembaar (Sch03a, RVZ04). Deze verschuiving werd in 2001 al voorzien door de toenmalige commissie van de Gezondheidsraad en sluit aan bij de uitkomsten van psychologisch onderzoek binnen en buiten Nederland (GR01). Deze verschuiving wijst op een voorkeur voor tests vroeg in de zwangerschap.

Recent onderzoek wijst ook in deze richting (Gra02, Mül02, Wei00). Daaruit bleek namelijk dat de overgrote meerderheid van de zwangere vrouwen een sterke voorkeur heeft voor screening vroeg in de zwangerschap. Als belangrijk voordeel wordt genoemd dat een gunstige testuitslag vroeger in de zwangerschap geruststelling biedt. Ook zeggen veel zwangere vrouwen dat zij een eventuele vroege zwangerschapsafbreking minder belastend vinden (nog geen kindsbewegingen) (Gra02, Kor97, Wei00). Zwangerschapsafbreking in het eerste trimester kan poliklinisch worden uitgevoerd, met zuigcuretage, en leidt minder vaak tot complicaties dan later in de zwangerschap. Het staat echter niet vast of een vroege ingreep psychisch daadwerkelijk minder belastend is (McF98). In Utrecht is een studie gaande naar het verwerken van zwangerschapsafbreking wegens een vastgestelde chromosoomafwijking of een andere genetische aandoening bij de foetus.

Zestig tot tachtig procent van de vrouwen kiest ook daadwerkelijk voor nekplooimeting of de combinatietest als deze test beschikbaar is (Mül02). Tachtig procent van de subgroep vanaf 36 jaar met een gunstige testuitkomst ziet af van invasieve diagnostiek (Mül03, Wei00).

Vraag is of de geïntegreerde test qua acceptatie nog beter voldoet dan de combinatietest. Het antwoord moet op dit moment ontkennend zijn. Een voordeel van de geïntegreerde test is weliswaar een kleinere kans op fout-negatieve en fout-positieve testuitkomsten dan bij de combinatietest, maar tegenover die winst – die nog door meer studies moet worden bevestigd – staan mogelijke bezwaren.

In de eerste plaats is niet duidelijk hoeveel vrouwen op een aanbod van de geïntegreerde test zouden ingaan. Een tweede punt is de grote kans dat vrouwen tussentijds

afhaken, omdat zoals gezegd tussen de twee testonderdelen nogal wat tijd verstrijkt. Het eerste deel van de test wordt afgenomen vanaf de tiende week, terwijl de uitslag niet vóór de zestiende week bekend is. De verplichting om te wachten tot het tweede trimester staat haaks op de algemene voorkeur van vrouwen voor screening in het eerste trimester (Gra02, Mül02). Van de deelnemers aan een groot onderzoek naar de geïntegreerde test (SURUSS) – dus personen die geïnformeerd waren over wat de test inhield – deed 35 procent niet mee aan het tweede deel van de geïntegreerde test (Wal03a).

Tijdens de lange wachttijd kunnen er redenen zijn de uitslag van de eerste test alvast bekend te maken, ook al is dat in de oorspronkelijke opzet niet de bedoeling. De lange wachttijd kan de verloskundige of arts bijvoorbeeld doen besluiten een afwijkende uitkomst in het eerste screeningsonderdeel toch maar mee te delen aan de betrokken vrouw. De verleiding wordt vervolgens groot ook niet-afwijkende uitkomsten tussentijds mee te delen. Dit confronteert vrouwen dan twee keer met uitkomsten van wat één test hoort te zijn, wat weer verwarring kan geven. De vraag is ook of de uitslagen niet onder het recht op informatie van de deelnemers vallen.

Het uitstellen van mededelingen tot het tweede trimester is hoe dan ook problematisch als op de echo een duidelijk verdikte nekplou valt te zien. Vaak wordt geadviseerd om dan een afspraak voor nadere diagnostiek (geavanceerd ultrageluidonderzoek, echo-cardiografie) in het tweede trimester te maken, want bij een verdikte nekplou is niet alleen de kans op chromosoomafwijkingen verhoogd, maar ook de kans op anatomische afwijkingen (vooral van het hart), bepaalde andere, overigens zeldzame, genetische syndromen en vruchtdood (Haa03, Snij02a, Sou01).

Het afhaken na de eerste test of het tussentijds meedelen van uitslagen ondergraaft het voordeel van de hoge specificiteit van de geïntegreerde test. Het aantal fout-positieve uitkomsten stijgt dan namelijk aanzienlijk (Cuc04). Dit geldt overigens ook voor de combinatietest.

Tot slot is ook de betrouwbaarheid van de test – en daarmee op termijn ook de acceptatie – in het geding. De lange tussentijd kan fouten in de uiteindelijke kansschatting oproepen, bijvoorbeeld als vergeten wordt daarbij de uitkomst van het eerste deel van de test te betrekken (Hac01a). Bij extreme waarden van het eerste testonderdeel is de kansberekening minder betrouwbaar. In dat geval lijkt het nuttig om het tweede onderdeel, in het tweede trimester, niet af te wachten. In de software van bijvoorbeeld de *Fetal Medicine Foundation* (FMF) worden dan ook bepaalde afkappunten gehanteerd waarbij de berekening stopt.

Psychische gevolgen

In het advies van 2001 is uitvoerig ingegaan op de psychosociale kanten van prenatale screening. Geconcludeerd werd dat de screening hoge eisen stelt aan de kwaliteit van de informatieverstrekking en de counseling. Nader onderzoek naar de besluitvorming over screening en de eventuele vervolgstappen bleek nodig. Er was echter geen bewijs voor de stelling dat de complexiteit van de over de screening te verwerken informatie weloverwogen besluitvorming door vrouwen onmogelijk maakt. Dit is cruciaal omdat met hun keuzevrijheid ook de morele aanvaardbaarheid van het screeningsprogramma in het geding is.

De belangrijkste reden waarom een vrouw aan de screening meedoet is behoefte aan geruststelling (Wei00). De zorg bestaat dat een testaanbod aan alle zwangere vrouwen, ongeacht hun leeftijd, onnodig veel aspirant-ouders belast met twijfel over de gezondheid van de foetus en de zwangerschap onnodig medicaliseert.

Dat het testaanbod tijdelijk kan afdoen aan beleving van de zwangerschap, is waarschijnlijk moeilijk te voorkomen. De vraag is echter of de meeste vrouwen daarom van het testaanbod verschoond willen blijven. Het tegendeel blijkt het geval te zijn. De eensluidende conclusie van onderzoekers is dat vrouwen in overgrote meerderheid positief zijn over het ondergaan van prenatale screening. Het screeningsaanbod leidt voor hen niet tot meer angst en ongerustheid dan bij zwangere vrouwen die geen testaanbod krijgen of van dit aanbod geen gebruik maken. Voorzover een verschil met niet-geteste vrouwen werd waargenomen, wees dat op een geruststellend effect van de screening (GR01).

Twee op de drie vrouwen die voor zichzelf het testaanbod afslaan, vinden dat nekpluimmeting wél aan alle zwangeren moet worden aangeboden (Mül04). Ook van degenen met een (fout-)positief gebleken testuitslag vinden verreweg de meesten dat alle zwangere vrouwen, ongeacht hun leeftijd, zo'n test moeten kunnen laten doen (Wei00). Zij laten in ruime meerderheid weten bij een volgende zwangerschap zelf opnieuw mee te zullen doen aan de screening. Vijftig tot zeventig procent van degenen die na een fout-positieve test opnieuw zwanger werden, liet inderdaad weer een test doen (Eve01, Rau00). Er zijn geen aanwijzingen dat de psychische gevolgen van het vernemen van een afwijkende screeningsuitslag dermate ernstig zijn dat het screeningsaanbod onverantwoord zou zijn. Aanvullende studies naar de acceptatie, risicoperceptie, besluitvorming, invloed op het psychische welbevinden en naar de ethische kanten van screenen met de combinatietest lopen nog (GR99, Mül04).

Een nadeel van screening in het eerste trimester is dat eventuele invasieve diagnostiek – in dit geval doorgaans de vlokcentest – een wat grotere kans op mislukken heeft. Dan is alsnog een vruchtwaterpunctie nodig om uitsluitsel te kunnen geven bij een

afwijkende screeningsuitkomst. Nekloumeting heeft echter plaats vanaf week elf. Bij deze zwangerschapsduur verschilt de kans op een miskraam na een (transabdominale) vlokentest niet met die na een vruchtwaterpunctie vanaf zestien weken (Bra02, Smi92). Bovendien worden in Nederland wettelijke eisen gesteld ter bevordering van een hoge kwaliteit van de invasieve diagnostiek. Vlokentests mogen, net als vruchtwaterpuncties, alleen verricht worden in centra voor prenatale diagnostiek en hun satellieten.

Gerekend vanaf het eerste trimester is bij downsyndroom de kans dat de zwangerschap zonder ingrijpen eindigt in een miskraam ongeveer dertig procent. Vanaf het tweede trimester is deze kans 24 procent (Hal95, Mor99, Snij99, Spe01). Men kan dus stellen dat 24 tot 30 procent van deze aspirant-ouders onnodig moet beslissen over wel of niet afbreken van de zwangerschap. Zonder screening zou een spontane miskraam zijn opgetreden. Dit is echter onlosmakelijk verbonden met screening. Het is namelijk nog niet mogelijk te voorspellen of een zwangerschap met downsyndroom wel of niet in een spontane miskraam zal eindigen. Het nadeel van de onnodige keuze wordt enigszins verzacht doordat veel ouders het op prijs stellen informatie te krijgen over de oorzaak van een miskraam, in dit geval downsyndroom of een andere chromosoomafwijking. Overigens kan ook een spontane miskraam in psychologische opzicht een heel ingrijpende gebeurtenis zijn.

Conclusie

Zwangere vrouwen staan in overgrote meerderheid positief tegenover prenatale screening. Zij hebben een sterke voorkeur voor screening vroeg in de zwangerschap. Wel is duidelijk dat screening hoge eisen stelt aan de kwaliteit van de informatieverstrekking en de counseling. Duidelijk is ook dat bij screening met de combinatietest het aantal ingrepen voor invasieve diagnostiek en dus ook de daarmee samenhangende negatieve psychische gevolgen en kans op miskramen aanzienlijk kleiner zijn dan bij het bestaande aanbod of bij screening met de tripeltest.

4.4 Kosten

Kosten vormden voor de commissie geen doorslaggevend beoordelingscriterium. Toch is op haar verzoek een analyse gemaakt van de kosten van toepassing van de besproken tests voor prenatale screening op downsyndroom bij invoering in Nederland. De commissie stelt met nadruk dat de becijferde bedragen alleen de screening betreffen (met inbegrip van de kosten van invasieve diagnostiek en selectieve abortus) en niet de besparingen op zorg- of maatschappelijke kosten door het verminderd voorkomen van downsyndroom. Besparingen zijn immers niet het doel van de screening en dit mag door de betrokkenen ook niet zo worden beleefd, omdat het de vrijheid van keuze zou aantast-

ten. Woorden als ‘kosteneffectief’ en ‘doelmatig’ zal de lezer in dit advies niet aantreffen, want die termen impliceren volledig inzicht in de besparingen. Wel kan in algemene zin gezegd worden dat de belangrijkste opties van screening op downsyndroom niet zullen leiden tot een groter beslag op de voor gezondheids- en welzijnszorg beschikbare publieke middelen (Cau02, Cus03).

De door de commissie gevraagde modelanalyse gebeurde met dezelfde systematiek als in het advies van 2001 (bijlage B). Daarbij is uitgegaan van de testkarakteristieken die zijn vermeld in tabel 4.1 (Cuc04), ongeacht of deze uitkomsten zijn bevestigd in grote studies. Verder is uitgegaan van de leeftijdsopbouw van de Nederlandse bevolking in 2002. De uitkomsten worden uitgedrukt in financieel-economische kosten per vastgestelde foetus met downsyndroom (kosten/detectieratio) en in een verhoudingscijfer voor het aantal vastgestelde zwangerschappen waarbij sprake is van downsyndroom ten opzichte van het aantal miskramen na invasieve diagnostiek (detectie/miskraamratio).

De analyse heeft een aantal beperkingen. Ten eerste is de becijfering van de financieel-economische kosten ruw. Zij leidt tot een bepaling van de rangorde, niet tot een nauwkeurige raming, omdat zij deels is gebaseerd op tarieven en deels op schattingen. Ook is geen rekening gehouden met een schaafeffect: als screening landelijk ingevoerd is kunnen de werkelijke kosten per verrichting belangrijk lager uitkomen dan de geldende tarieven. Verder zeggen de cijfers in absolute zin weinig zolang de – hoge – kosten van de huidige ongestructureerde screening niet in beeld komen. Zo worden de kosten van het in Schotland aanbevolen screeningsprogramma (eerste- en tweedetrimesterechoscopie, 50 000 zwangerschappen per jaar) geraamd op 7,5 miljoen pond sterling bij volledige deelname, terwijl de huidige screeningskosten worden geschat op 6,3 miljoen pond (HTA04). Er kan een belangrijk substitutie-effect optreden.

Louter voor de vergelijking gingen de opstellers van de analyse ervan uit dat alle zwangere vrouwen gebruikmaken van het testaanbod, dat zij bij een ongunstige testuitkomst vervolgens invasieve diagnostiek laten doen en bij bevestiging van het vermoeden van downsyndroom besluiten tot zwangerschapsafbreking. Hoe de vergelijking uitvalt bij andere aannames, bijvoorbeeld bij een deelnamegraad van vijftig procent, is eveneens berekend (bijlage B). De aannames voor de analyse zijn omwille van vergelijkbaarheid zo veel mogelijk dezelfde als in 2001. Aannames over de testeigenschappen, de kans op een spontane miskraam en de kosten van enkele verrichtingen zijn aangepast op grond van recente publicaties.

Tabel 4.2 geeft een overzicht van enkele uitkomsten van de analyse (bijlage B).

Tabel 4.2 Bestaand aanbod (36+) vergeleken met twee screeningsstrategieën voor alle zwangere vrouwen (grenswaarde voor positieve test 1 op 250). Volledige deelname (basisscenario).

Strategie	Zwangerschap- pen met down- syndroom vastgesteld	Fout-negatieve uitkomsten	Fout-positieve uitkomsten (afgerond)	Miskramen na invasieve diagnostiek	Detectie/ miskraam- ratio	Kosten/detectie- ratio (1000 €)
Bestaand aanbod (36+)	202	- ^a	27 800	278	0,7	96,3
Tripeltest	311	111	18 600	186	1,7	89,4
Combinatietest	350	72	13 600	136	2,6	97,0
Geïntegreerde test	368	54	10 600	106	3,5	104,8

^a invasieve diagnostiek heeft weliswaar vrijwel geen fout-negatieve uitkomsten, maar met leeftijdscreening (36+) zijn 220 gevallen van downsyndroom niet vast te stellen

De kosten per vastgestelde zwangerschap met downsyndroom verschillen weinig tussen het bestaande aanbod en screening voor alle vrouwen, ongeacht de leeftijd.

Het bestaande aanbod (van invasieve diagnostiek voor vrouwen van 36 jaar en ouder) leidt niet tot fout-negatieve uitkomsten in deze leeftijdsgroep. Daarbij moet echter worden bedacht dat meer dan de helft van de zwangerschappen waarin sprake is van downsyndroom, vrouwen onder de 36 jaar betreft. Zo bezien kan in de betreffende cel van tabel 4.2 een aantal van 220 worden ingevuld. Het aantal fout-negatieve uitkomsten van de combinatietest is 72. Deze test heeft 35 procent minder fout-negatieve en 27 procent minder fout-positieve uitslagen dan de tripeltest.

Bij het bestaande aanbod is het aantal vastgestelde gevallen van downsyndroom kleiner dan het aantal miskramen na invasieve diagnostiek (tabel 4.2). Bij de alternatieve benaderingen is het omgekeerde het geval. Het verhoudingscijfer is steeds een factor twee of meer gunstiger. De geïntegreerde test presteert op dit punt – in theorie – het beste, gevolg door de combinatietest.

Alle alternatieven voor het bestaande aanbod verminderen het aantal miskramen na invasieve diagnostiek. Puur getalsmatig gezien houdt deze vermindering gelijke tred met de stijging in het aantal vastgestelde zwangerschappen met downsyndroom. Het totale aantal abortussen – abortus provocatus (kolom twee) en miskramen na invasieve diagnostiek (kolom vijf) – is bij screenen met de combinatietest (afkappunt 1 op 250) vrijwel gelijk aan het totale aantal bij het bestaande aanbod (tabel 4.2). Deze becijfering betekent overigens niet dat een miskraam na invasieve diagnostiek en keuze tot abortus wegens het vaststellen van een ernstige foetale afwijking op één lijn gesteld mogen worden (Kup99).

4.5 Conclusie

Screenen met de combinatietest heeft grote voordelen ten opzichte van het huidige officiële testbeleid en ten opzichte van de tripeltest. In de eerste plaats zijn dat de, nu in grote studies bevestigde, betere testprestaties. Een tweede voordeel betreft de aanvaardbaarheid voor de doelgroep: de combinatietest biedt vroeger in de zwangerschap geruststelling en heeft minder fout-negatieve en fout-positieve uitkomsten dan de tripeltest.

De commissie vindt dat de combinatietest voldoet aan de eisen van geschiktheid, haalbaarheid en aanvaardbaarheid voor de doelgroep. De tripeltest heeft een wat gunstiger kosten/detectieratio dan de combinatietest maar voor de detectie/miskraamratio geldt het omgekeerde. In beginsel geeft de geïntegreerde test de beste resultaten, maar de kans is groot dat vrouwen tussentijds afhaken. De commissie concludeert dat de combinatietest het beste alternatief is voor het bestaande aanbod. Als in de praktijk wordt voldaan aan de in dit advies besproken voorwaarden, met inbegrip van het informed consent, heeft screenen met de combinatietest volgens de commissie ook een gunstige nut-risicoverhouding. De commissie komt hierop terug in hoofdstuk 6.

Screeningsstrategie voor downsyndroom

Hoofdstuk 4 eindigde met de conclusie van de commissie dat de combinatietest in de praktijk de te prefereren optie is voor verbetering van het bestaande aanbod van screening op downsyndroom. In dit hoofdstuk wordt besproken hoe deze test het beste kan worden toegepast.

5.1 Afkappunt

Bij screenen op downsyndroom is het gebruikelijk vrouwen invasieve diagnostiek aan te bieden als de testuitslag aangeeft dat de kans op een levend geboren kind met downsyndroom groter is dan 1 op 250. Zo'n grenswaarde voor een afwijkende testuitkomst heet het afkappunt van de test. Door een lager afkappunt te kiezen (bijvoorbeeld 1 op 350) stijgt de gevoeligheid van de test, maar dit gaat ten koste van de specificiteit. Door de drempel te verhogen (bijvoorbeeld naar een kans van 1 op 150) bereikt men het omgekeerde: de specificiteit van de test stijgt, maar de gevoeligheid daalt.

De recente ontwikkelingen hebben geleid tot tests met grotere gevoeligheid en specificiteit voor downsyndroom. Een grotere specificiteit betekent minder fout-positieve testuitkomsten. Dit is essentieel omdat er dan minder mensen – achteraf gezien onnodig – verontrust worden door een ongunstige uitkomst en vervolgonderzoek ondergaan. Dit is des te belangrijker bij screening op ernstige aandoeningen zoals downsyndroom, waarbij het vervolgonderzoek bestaat uit invasieve diagnostiek die niet zonder risico is.

Volgens de analyse die op verzoek van de commissie is verricht (bijlage B) heeft de combinatietest zeven procent fout-positieve uitslagen bij een afkappunt van 1 op 250.

Dit percentage is veel hoger dan de uitkomst van de meta-analyse van Cuckle en Arbuzova (Cuc04): 2,1 procent (tabel 4.1). Dit komt doordat de leeftijd van zwangere vrouwen in Nederland gemiddeld enkele jaren hoger is dan in de onderzoekspopulaties van de meta-analyse.

De analyse bedoeld in bijlage B ging in op de gevolgen van verschuiving van het afkappunt van de combinatietest in de Nederlandse verhoudingen. Tabel 5.1 geeft het resultaat. Wanneer men als eis stelt dat de gevoeligheid op een niveau van ongeveer tachtig procent blijft, kan het aantal fout-positieve uitslagen nog belangrijk dalen. Verhoging van het afkappunt van 1 op 250 naar een kans van 1 op 175 vermindert het aantal fout-positieve testuitkomsten met 25 procent, waarbij de gevoeligheid daalt van 83 naar 79 procent. Dit betekent dat minder vaak een vlokkentest nodig is, dat minder vaak een miskraam optreedt en dat de detectie/miskraamratio gunstiger is.

Tabel 5.1 Prestaties van de combinatietest bij verschillende afkappunten (volledige deelname) vergeleken met het bestaande aanbod (leeftijdsscreening 36+).

afkappunt	invasieve diagnostiek (verrichtingen per jr)		detectie downsyndroom		fout-positief		fout-negatief	miskramen door invasieve diagnostiek	detectie/miskraamratio
	abs.	%	abs.	%	abs.	abs.			
1 op 250	14 300	83	350	7	13 600	72	136	2,6	
1 op 200	12 000	80	339	6	11 300	83	113	3,0	
1 op 175	10 700	79	333	5	10 100	89	101	3,3	
1 op 150	9 500	77	325	4	8 800	97	88	3,7	
1 op 100	6 700	72	303	3	6 100	119	61	5,0	
bestaande aanbod (36+)	28 500	48	202	16	27 800	- ^a	278	0,7	

^a invasieve diagnostiek heeft weliswaar vrijwel geen fout-negatieve uitkomsten, maar met leeftijdsscreening (36+) zijn 220 gevallen van downsyndroom niet vast te stellen

Behalve voor de eerste kolom (invasieve diagnostiek) zijn alle getallen geschaald naar het aantal levendgeborenen; zwangerschappen die spontaan in een miskraam zouden eindigen zijn niet meegeteld.

Voor de voorlichting en kwaliteitsbewaking is het van belang een landelijk uniform afkappunt te hanteren en daar strikt de hand aan te houden.

5.2 Leeftijdsgrens

Tot dusver heeft de commissie geen onderscheid naar leeftijd van de doelgroep gemaakt. Zij beseft dat in Nederland discussie bestaat over de wenselijkheid van een leeftijdsgrens bij niet-invasieve screening (Ham01).

36 jaar

De in Nederland bestaande leeftijdsgrens (38 jaar tot 1985 en sindsdien 36 jaar) is arbitrair. De kans op een kind met downsyndroom wordt inderdaad geleidelijk groter met het stijgen van de leeftijd van de vrouw, vooral boven de 35 tot 38 jaar. Daar staat tegenover dat meer dan de helft van de zwangerschappen waarbij sprake is van downsyndroom vrouwen onder de 36 jaar betreft. Iemand van begin twintig met een foetus met een verdikte nekplooi heeft een even hoge kans op een kind met downsyndroom als een vrouw van veertig. Andersom kan na screening blijken dat ondanks een leeftijd van veertig jaar de kans op downsyndroom klein is.

Tabel 5.2 geeft aan wat de gevolgen kunnen zijn van het hanteren van een leeftijdsgrens bij de combinatietest (met weer als uitgangspunt volledige deelname). Als alleen vrouwen van 36 jaar en ouder de combinatietest (afkappunt 1 op 250) krijgen aangeboden (tabel 5.2, scenario 2), is het aantal ingrepen voor invasieve diagnostiek veel lager dan bij het bestaande aanbod, maar daalt ook het detectiepercentage.

Tabel 5.2 Prestaties van de combinatietest met of zonder leeftijdsgrens (30 of 36 jaar; afkappunt 1 op 250) in vergelijking met het bestaande aanbod en met de combinatietest (afkappunt 1 op 175) zonder leeftijdsgrens. Volledige deelname.

Scenario	Invasieve diagnostiek	Detectie DS % abs	Kosten/detectie- ratio (1000 €)	Detectie/ miskraamratio
1 Bestaand aanbod (36+)	28 500	48 202	97,2	0,7
2 Combinatietest 1:250 36+	5 400	44 186	40,3	3,7
3 Combinatietest 1:250 30+	11 600	73 307	74,2	2,8
4 Combinatietest 1:250 geen leeftijdsgrens	14 300	83 350	96,6	2,6
5 Combinatietest 1:175 geen leeftijdsgrens	10 700	79 333	94,2	3,3

30 jaar

Wat is te verwachten bij een lagere leeftijdsgrens? Een belangrijke overweging in de discussie in Nederland was dat bij vrouwen onder de 30 jaar de tripeltest een gevoeligheid van 40 procent zou hebben (Ham01). Met de combinatietest is dit percentage echter 72 (bijlage B, tabel 4).

Aanbod van de combinatietest aan zwangere vrouwen van 30 jaar en ouder (scenario 3) leidt tot een hoger detectiepercentage en tot minder invasieve diagnostiek dan bij het bestaande aanbod. De detectie/miskraamratio is veel gunstiger. In vergelijking met de combinatietest die wordt aangeboden aan alle zwangere vrouwen (afkappunt 1 op

250) (scenario 4) hoeft er minder vaak invasieve diagnostiek te worden geadviseerd, maar is ook het detectiepercentage lager. Deze conclusies gelden ook bij een afkappunt van 1 op 175 (scenario 5).

Geen leeftijdsgrens

De commissie concludeerde eerder (tabel 4.2) dat het aantal fout-positieve uitkomsten (en daarmee het aantal ingrepen voor invasieve diagnostiek en het aantal miskramen daarna) gehalveerd kan worden door te kiezen voor de combinatietest in plaats van het bestaande aanbod van leeftijdscreening. Zij vindt op grond van de gegevens in tabel 5.1 dat een verdere daling van fout-positieven mogelijk en wenselijk is door het afkappunt van de combinatietest te verhogen naar 1 op 175. Dit vermindert het aantal fout-positieve uitkomsten met 3500 bij een toename van 17 fout-negatieve uitkomsten.

Conclusie

De commissie concludeert dat wetenschappelijk gezien het hanteren van een leeftijdsgrens bij gebruik van de combinatietest geen voordelen biedt. Integendeel, aanbieden van de combinatietest met als afkappunt 1 op 175 aan alle zwangere vrouwen (scenario 5) geeft de gunstigste combinatie van zo weinig mogelijk fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten (of niet-gedetecteerde gevallen) en een hoge detectie-miskraamratio.

5.3 Direct invasieve diagnostiek?

Een vraag in 2001 was of het voor zwangere vrouwen van 36 jaar en ouder mogelijk moet blijven zonder voorafgaande test (toen de tripeltest) invasieve diagnostiek te ondergaan. Als argumenten vóór die mogelijkheid voerde de toenmalige commissie aan dat deze vrouwen zich bij vervanging van het bestaande aanbod door de tripeltest overvallen zouden kunnen voelen en de optie van onderzoek in het eerste trimester (via de vlokentest) zouden verliezen.

De situatie is echter veranderd. In de eerste plaats beveelt de commissie nu niet een tweede- maar een eerstetrimestertest aan. In de tweede plaats verkiezen vrijwel alle vrouwen van 36 jaar en ouder een nekplooiemeting of combinatietest boven direct invasieve diagnostiek, als hun de keus gegeven wordt (Zop01a). Juist voor oudere zwangere vrouwen kan een zwangerschap uiterst gewenst zijn ('valreepmoeders'). De kans op een miskraam weegt dan zwaar. Ook bij een afwijkende screeningsuitslag zien vrouwen boven de 36 jaar eerder af van invasieve diagnostiek dan jongere vrouwen (Rijn98). In de derde plaats is de gevoeligheid van niet-invasieve tests juist bij oudere vrouwen het grootst (vanaf 36 jaar ruim 90 procent voor de combinatietest). De kans op fout-nega-

tieve uitkomsten is dan dus het kleinst. Tot slot is van groot belang dat vervanging van het bestaande aanbod door de combinatie-test de ongunstige detectie/miskraamratio van 0,7 verhoogt naar 3,3 (bij een afkappunt van 1 op 175).

Nu er een zoveel beter alternatief voor het bestaande aanbod is, ziet de commissie geen reden om *in het kader van* het aanbevolen screeningsprogramma de mogelijkheid te blijven bieden van direct invasieve diagnostiek bij oudere zwangeren. Bovendien moet worden bedacht dat elke optie die aan het programma wordt toegevoegd de te stellen inhoudelijke en organisatorische vereisten verzwaaert. De tijd benodigd voor bijvoorbeeld counseling neemt navenant toe.

5.4 Tripeltest ?

Moeten alle zwangere vrouwen de keuze krijgen tussen combinatie-test en tripeltest? De commissie beseft dat vrouwen kunnen verschillen in hun voorkeur. Ook op grond van het doel van de screening (handelingsopties verschaffen) valt er iets voor te zeggen om onbeperkte ruimte voor keuze te laten. Aan de andere kant meent de commissie dat de combinatie-test een aantoonbaar beter alternatief is voor de huidige screening op basis van leeftijd of voor de tripeltest. Het uitgangspunt 'geen schade berokkenen' verzet zich tegen onbeperkte keuzevrijheid van de vrouw.

In de tweede plaats moet rekening gehouden worden met de praktische realiseerbaarheid van een kwalitatief verantwoord screeningsprogramma. Het aanbieden van verschillende testopties tegelijk vergroot de complexiteit van het programma, wat kan betekenen dat de kwaliteit ervan op belangrijke punten (counseling, registratie, evaluatie) onder druk komt te staan.

De commissie vindt deze argumenten zwaarder wegen dan de argumenten voor ongelimiteerde keuzevrijheid.

5.5 Andere chromosoomafwijkingen

Screenen op downsyndroom kan even vaak tot vaststelling van downsyndroom als van andere chromosoomafwijkingen leiden (Gri03, Les98, Snij98, Spe03). Of dit in de praktijk ook zo is hangt af van (1) de beslisregel voor een afwijkende testuitslag (2) het vervolgonderzoek en (3) de mogelijkheden van goede informed consent.

Beslisregels

De markers voor screening op downsyndroom met de combinatie-test – nekplooi, PAPP-A en vrij β -hCG – zijn na aanpassing van de beslisregels voor een afwijkende uitkomst ook te gebruiken voor screening op andere chromosoomafwijkingen. In de praktijk is de

screening op downsyndroom (trisomie 21) vaak tevens gericht op het syndroom van Edwards (trisomie 18) en soms bovendien op het syndroom van Patau (trisomie 13) (Spe02a).

De meeste foetussen met trisomie 13 of 18 zijn weliswaar al vast te stellen met screening die uitsluitend op downsyndroom gericht is (Cuc04, Snij98), maar nóg meer gevallen worden geïdentificeerd als bepaalde beslisregels worden toegepast. Daar staat een groter aantal afwijkende testuitslagen tegenover, wat ook tot meer invasieve diagnostiek leidt en tot meer miskramen (Cuc04). Het volgen van bedoelde beslisregels kan toch te verdedigen zijn, want trisomie 13 en 18 zijn zeer ernstige aandoeningen. De nut-risicoverhouding (detectie/miskraamratio) hangt echter sterk af van de grenswaarde voor een afwijkende testuitslag (Nic02, Tul99, Wal02).

Vervolgonderzoek

Het vervolgonderzoek na een afwijkende screeningsuitkomst bestaat uit chromosoomonderzoek (karyotypering). Na het kweken van foetale cellen, verkregen van placenta-weefsel (in het geval van een vlokentest) of uit vruchtwater, worden delende cellen met een lichtmicroscop onderzocht. Bij dit onderzoek komen behalve downsyndroom onvermijdelijk ook andere chromosoomafwijkingen aan het licht. Deze chromosoomafwijkingen betreffen vooral zeer ernstige aangeboren afwijkingen, maar soms ook minder ernstige aandoeningen dan downsyndroom.

Met moleculaire tests – kwantitatieve fluorescentie PCR (QF-PCR), fluorescentie-*in-situ* hybridisatie (FISH), *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) – is tegenwoordig sneller en gericht chromosoomonderzoek mogelijk, maar geen volledige karyotypering. De gevoeligheid en specificiteit van QF-PCR voor downsyndroom (en andere autosomale trisomieën) zijn nagenoeg 100 procent (Adi01, Bil02, Cir01, Cir03, Gri03, Lev01, Man01, Ver98).

Conclusie

Het toepassen van speciale beslisregels bij de screening, of van moleculaire tests bij het vervolgonderzoek, beïnvloedt de nut-risicoverhouding van het screeningsprogramma. Om de aanvaardbaarheid van de toepassing te kunnen beoordelen moeten echter wel de gevolgen (voor voorlichting, acceptatiegraad, logistiek) bekend zijn en gekwantificeerd kunnen worden. In Nederland wordt overwogen een tijdlang MLPA naast de conventionele (volledige) karyotypering toe te passen om te bezien hoe het beste gebruik gemaakt kan worden van MLPA (Sch02). In een Amsterdamse studie naar onverwachte bevindingen, getiteld 'Is niet-gezocht ook niet gewenst', worden ook de psychische en ethi-

sche kanten van de toepassing van moleculaire tests bezien. Dit vraagstuk valt buiten het bestek van dit advies, maar vraagt in de nabije toekomst beslist aandacht.

5.6 Andere afwijkingen

Bij een verdikte nekplooi is niet alleen de kans op chromosoomafwijkingen verhoogd, maar ook de kans op structurele afwijkingen (vooral van het hart), op vruchtdood en op zeldzame genetische syndromen (Mav01, Mic01, Snij02a, Sou01). Daarom wordt vaak speciale controle (geavanceerd ultrageluidonderzoek, echocardiografie) geadviseerd wanneer bij de foetus een verdikte nekplooi is vastgesteld maar géén chromosoomafwijking is gevonden.

De tot nu toe verrichte studies naar de waarde van extra controle laten echter grote verschillen zien in het aantal daarmee ontdekte ernstige aangeboren hartafwijkingen, de gevoeligheid, het aantal extra controles en in de grenswaarde voor een verdikte nekplooi. De vraag is of het nut opweegt tegen de nadelen, zeker als het 95^{ste} percentiel als grenswaarde voor een verdikte nekplooi wordt gebruikt en als er een routine tweedetrimesterechoscopie van hoge kwaliteit beschikbaar is (Haf98, HTA04, Hun00, Rus95). De commissie beveelt aan hiernaar nader wetenschappelijk onderzoek te doen en intussen te volstaan met routine tweedetrimesterechoscopie of het 99^{ste} percentiel als afkappunt aan te houden. Het betreft dan bijna één procent van de zwangere vrouwen.

Kwaliteit en organisatie

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de organisatorische kant van de geadviseerde screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten, zodat aan de benodigde kwaliteitseisen voldaan kan worden. Zij volgt daarbij grotendeels het stramien van het gelijknamige hoofdstuk van het advies van 2001. De belangrijkste conclusies van toen blijven gelden. Het gaat in dit hoofdstuk vooral om een toespitsing op de geadviseerde combinatie van screening op downsyndroom bij zwangere vrouwen van alle leeftijden en de tweedetrimesterechoscopie voor screenen op neuralebuisdefecten. De commissie vindt het niet haar taak hier een blauwdruk te presenteren. Dat ligt op de weg van de betrokken beroepsgroepen.

6.1 Organisatiestructuur

De noodzaak van een kwaliteitssysteem voor prenatale screening wordt algemeen onderschreven (Hui04, Put04, RIVM03, Vad03, VWS03). Het aanbieden van deze screening kan immers alleen moreel aanvaardbaar zijn als het ook in de praktijk voldoet aan het doel: het op basis van goede informatie verschaffen van handelingsopties aan mensen die daar prijs op stellen (GR01). De commissie is ervan overtuigd dat de vereiste hoge kwaliteit slechts haalbaar is binnen één organisatiestructuur voor screenen op downsyndroom en neuralebuisdefecten tegelijk, met landelijke aansturing.

Deze centrale regie is in de eerste plaats nodig voor herordening van de bestaande wildgroei en voor afstemming tussen de verschillende elementen van screening. In de tweede plaats is landelijke aansturing vereist voor het bereiken van uniformiteit op

hoofdzaken, zoals de grenswaarde voor een positieve testuitslag. Als aan deze voorwaarde niet is voldaan, zijn kwaliteitsbewaking, registratie en evaluatie niet mogelijk. In de derde plaats is de bewuste regie nodig met het oog op de toekomst, om nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen (bijvoorbeeld de toepassing van extra echomarkers) in goede banen te leiden.

De commissie onderschrijft het advies om regionale samenwerkingsverbanden op te zetten voor de uitvoering van de screening (GR01, Vad03). In deze uitvoeringsorganisaties nemen de betrokken beroepsgroepen (verloskundigen, huisartsen, gynaecologen, klinisch-chemici, klinisch-genetici, kinderartsen) gezamenlijk de verantwoordelijkheid voor de uitvoering. De samenwerkingsverbanden treden, ook voor vergunningen krachtens de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO), op als rechtspersoon. Als de regio's overeenkomen met de adherentiegebieden van de acht academische centra voor prenatale diagnostiek, zijn de daar aanwezige kennis, ervaring en faciliteiten goed te benutten. De uitvoering van de screening heeft plaats in een beperkt aantal transmurale echocentra per regio, waar gecertificeerde echoscopisten werkzaam zijn die voldoende scans verrichten (GR01, Vad03).

Deze regionale opzet met centrale regie sluit aan bij de huidige inzichten over de verloskundige organisatie in Nederland. De commissie adviseert deze organisatiestructuur in te voeren ongeacht de uitkomst van de besluitvorming over de screening.

De ervaring in Nederland en elders bevestigt dat voor een goed functionerend screeningsprogramma centrale sturing onontbeerlijk is. Een landelijke coördinatiecommissie is nodig om erop toe te zien dat:

- deeltaken goed omschreven worden
- verantwoordelijkheden duidelijk afgebakend zijn
- de betrokken beroepsgroepen gemeenschappelijk richtlijnen opstellen – en zo nodig actualiseren – voor de kwaliteit van alle relevante onderdelen van het screeningsprogramma, inclusief het diagnostisch vervolgtraject
- er een adequaat registratiesysteem komt voor de uitvoering, kwaliteitsbewaking en evaluatie van de screening
- en dat de kwaliteitsbewaking, registratie en evaluatie goed functioneren.

Bij een niet goed functionerend screeningsprogramma of bij nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen die relevant zijn voor de opzet ervan, is tijdige bijsturing nodig.

De landelijke coördinatiecommissie kan worden ondergebracht bij een bestaande, onafhankelijke organisatie met ervaring in het invoeren en coördineren van landelijke screeningsprogramma's. Daarbij valt te denken aan het College voor Zorgverzekeringen. Voor een krachtige regie is koppeling van het programma aan de financiering van de uitvoering van de screening cruciaal.

6.2 Tijdigheid van eerste bezoek en screening

In Nederland krijgen zwangere vrouwen meestal het advies bij twaalf weken naar de verloskundige of arts te gaan. Voor de combinatietest is echter een eerste consult rond de negende week gewenst. Dit biedt de gelegenheid vrouwen te informeren over de screening en hen bedenktijd te geven voordat zij besluiten over wel of niet deelnemen. Om dit te bereiken is voorlichting nodig.

De meeste afspraken voor nekplooimeting worden gepland op basis van een schatting van de zwangerschapsduur aan de hand van de datum waarop de laatste menstruatie begon. Bij de meting kan dan blijken – uit de kruinstuitlengte – dat het te vroeg of te laat is om deze test te doen. Om een onjuist moment van de meting te vermijden, is het daarom het beste de meting bij twaalf weken te laten plaatshebben (Mul02).

Bloedafname voor de test gebeurt vaak een week vóór de nekplooimeting. Dit valt samen met het ideale moment voor de dubbeltest (onderdeel van de combinatietest), bij tien of elf weken (Bin02, Cuc02, Wal03a). De volgorde van voorkeur is om eerst de dubbeltest te doen en vervolgens, wanneer de uitslagen beschikbaar zijn, de nekplooimeting. Dit voorkomt het tussentijds meedelen van de uitslag van een deel van de test.

Samengevat kan de combinatietest het beste als volgt worden uitgevoerd: pre-test counseling bij negen weken, bloedafname in week tien of elf, nekplooimeting bij twaalf weken.

Vangnet

Voor vrouwen die te laat voor de combinatietest zijn, moet de tripeltest beschikbaar zijn. Dit geldt in individuele gevallen ook voor vrouwen die op medische gronden uitdrukkelijk kiezen voor screening in het tweede trimester.

6.3 Voorlichting

De voorlichting is cruciaal voor een goed geïnformeerde, eigen keuze. Diverse studies geven aan dat veel vrouwen zich niet echt geïnformeerd voelen en dat het testaanbod niet als keuzemogelijkheid maar als vanzelfsprekend onderdeel van de zorg wordt gepresenteerd (Bai97, Gar02, Kam93, RVZ04, San98). Er moet daarom sterke aandacht gegeven worden aan de te verstrekken informatie. Het bereiken van daadwerkelijke informed consent is beslist mogelijk (Gar02, Mül04).

Hoogwaardige voorlichting neemt verschillende vormen aan (brochures, video, internet, massamediaal; in verschillende talen). Met deze veelvoud in aanpak kan de beperkte tijd die beschikbaar is voor counseling doelmatig worden gebruikt. De infor-

matie moet volgens de commissie landelijk uniform zijn voor belangrijke onderdelen van het screeningsprogramma.

Het is zaak dat de informatie ook bevattelijk is. De meeste mensen vinden het moeilijk in termen van kansen te denken en om de verschillende scenario's – wel of niet testen, wel of niet besluiten tot eventuele vervolgstappen – te doordenken. De commissie schaart zich ook hier achter de opmerkingen in het advies van 2001 (GR01).

De informatie moet uiteraard eerlijk, toereikend en evenwichtig zijn en mag niet beperkt blijven tot de technische kanten van screenen. Er is veel onwetendheid over downsyndroom. Omdat er snelle ontwikkelingen zijn is actuele voorlichting nodig. Zo is de levensverwachting vanaf de geboorte voor mensen met downsyndroom gestegen van 9 jaar in 1947 naar 25 jaar in 1983 tot 50 à 60 jaar nu (Gla02, Her01, Yan02). Door betere behandeling van kinderen met aangeboren hartafwijkingen en andere ziekten die vaak voorkomen bij downsyndroom, is de sterfte op jonge leeftijd sterk gedaald. Volgens een studie onder kinderen geboren tussen 1981 en 1990 in het noorden van Nederland was de sterfte in het eerste levensjaar zeventien procent (Wal95). Recentere studies geven aan dat deze zogenoemde zuigelingensterfte gedaald is tot ongeveer tien procent (Bel03, Leo00). Aangeboren hartafwijkingen zijn echter nog steeds een belangrijke oorzaak van zuigelingensterfte (Bel03, Bri02, Leo00, Yan02).

Behalve de levensverwachting is ook de kwaliteit van leven gestegen door vroegere herkenning en betere therapie van lichamelijke en psychische aandoeningen en door beter in te spelen op de ontwikkelingsmogelijkheden (Roi03). Zo is de vroeger vaak beschreven achteruitgang in verstandelijk functioneren waarschijnlijk voor een groot deel toe te schrijven aan niet-onderkende schildklierproblemen.

Mensen met downsyndroom hebben een in ernst variërende verstandelijke handicap (Gla02). Volgens een buitenlandse studie is het IQ op eenentwintigjarige leeftijd 42 (spreiding 8 tot 67, dit wil zeggen licht tot ernstig verstandelijk gehandicapt) en de mentale leeftijd 5 (1 tot 8) jaar (Nob98). In Nederland is een studie gaande onder 340 achtjarige kinderen met downsyndroom en hun ouders naar de gezondheid, het zorggebruik en de ontwikkeling. De voorlopige bevindingen geven aan dat 67 procent van de kinderen na het vierde jaar had deelgenomen aan regulier basisonderwijs en dat 46 procent dit nog steeds deed. Van de kinderen die een ontwikkelingstest aangeboden kregen en testbaar waren, was de gemiddelde ontwikkelingsleeftijd vier jaar (spreiding 30 tot 81 maanden). Dit komt overeen met een IQ van 50 (Bru04).

De informatie moet afrekenen met het misverstand dat screenen garanties biedt. Duide-lijk moet zijn dat screenen per definitie gepaard gaat met fout-negatieve en fout-positieve uitslagen. Een test kan de mogelijkheid van downsyndroom of een

neuralebuisdefect niet volledig uitsluiten, laat staan de garantie van een perfect kind bieden.

6.4 Counseling

De verloskundige of arts die verantwoordelijk is voor de verloskundige begeleiding heeft een belangrijke rol bij de screening. Zij zijn ook nu al verantwoordelijk voor de counseling van vrouwen van 36 jaar en ouder. Bij een kwart van de jongere vrouwen komt de mogelijkheid van niet-invasieve screening ter sprake (RVZ04). Invoering van een programma voor screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten voor alle zwangere vrouwen, zal meer tijd van hulpverleners vergen dan nu gebruikelijk.

Pre-test counseling moet op maat worden aangeboden. Voor sommige mensen is het screeningsaanbod nieuw en is er veel informatie nodig voordat zij weloverwogen kunnen beslissen over al dan niet testen. Het bieden van bedenktijd is essentieel. Het kan de betrokkenen in staat stellen de verstrekte informatie beter te verwerken en onderstreept de keuzevrijheid. De informatiebehoefte ligt anders voor hen die al vóór de conceptie hebben gekozen voor screening of die juist gebruik willen maken van het recht op niet-weten. Een keuze die niet in overeenstemming is met de waarden en normen van de persoon of de personen in kwestie moet worden vermeden. De aanstaande ouders moeten goed geïnformeerd zijn; dit moet steeds worden nagehouden. Het verdient overweging te onderzoeken hoe dit het beste kan worden nagegaan, zonder te vervallen in bevoogding. Voorlopig kunnen de kennis- en attitudevragen van de *Multidimensional Measure of Informed Choice* wellicht een handreiking bieden voor het gesprek (Mar01, Mic02).

De echocentra kunnen de pre-test counseling ondersteunen. Voor deze belangrijke taak kunnen voorlichters worden opgeleid volgens het model van genetisch consulenten. Daarmee bestaat jarenlange ervaring in een aantal klinisch-genetische centra en daarmee verbonden centra voor prenatale diagnostiek. Dit geldt ook voor hun opleiding. Speciale aandacht verdient de voorlichting aan allochtone vrouwen.

De voorlichting kan eventueel ook voorafgaand aan de conceptie gegeven worden. Mogelijk passen delen van de voorlichting, bijvoorbeeld over de ernst van de betreffende ziekten, beter in die periode dan wanneer een vrouw al zwanger is.

Het gaat bij dit alles nadrukkelijk om ondersteuning. De voorlichting en de toestemmingsprocedure blijven de verantwoordelijkheid van de betrokken verloskundige of arts. Gewaarborgd moet zijn dat de screening ‘in eigen beheer’ (zonder verwijzkaart) gebeurt.

6.5 Dubbeltest

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu voert vanaf medio 2002 de vroege dubbeltest uit (Sch03). Tot eind 2003 heeft het RIVM ongeveer 4000 analyses gedaan voor vijftientig tot dertig ziekenhuizen.

De kwaliteit van kansschattingen op basis van bloedtests hangt sterk af van betrouwbare normaalwaarden voor de te meten stoffen. Die betrouwbaarheid stijgt naarmate het aantal bepalingen per laboratorium groter is. Daarom zijn per laboratorium jaarlijks minstens tien- tot twintigduizend bepalingen nodig (RIVM03, Wal97).

Een groot aantal bepalingen is ook vereist om goed zicht op fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten te krijgen en om snel na ontvangst van monsters de testuitkomst te kunnen rapporteren. Bij een klein aantal bepalingen per laboratorium zullen slechts eens per week analyses gedaan worden.

Uitgaande van een deelnamegraad van zestig procent en jaarlijks ten minste tien- tot twintigduizend analyses per laboratorium, moet worden gedacht aan ten hoogste acht laboratoria, waarvan er één tevens dient als referentielaboratorium. Dit betekent één laboratorium per regio. Beperking van het aantal laboratoria tot acht is ook belangrijk voor kwaliteitsbewaking en evaluatie (Wit03).

6.6 Nekplooiemeting, routine tweedetrimesterechoscopie

Om een hoge kwaliteit van de uitvoering te kunnen garanderen is het nodig de nekplooiemeting te beperken tot centra met goede apparatuur, waar gecertificeerde echoscopisten voldoende scans kunnen doen om hun ervaring op peil te houden.

De *Fetal Medicine Foundation* (FMF) heeft criteria opgesteld voor gestandaardiseerde nekplooiemeting (Nic02). Volgens deze richtlijnen geldt de hoogste waarde van drie adequate nekplooiemetingen als de einduitkomst. Uit tijdregistraties van nekplooiemeting onder verschillende omstandigheden maar met voor nekplooiemeting geschikte apparatuur blijkt dat voor meting in drievoud gemiddeld bijna vijf minuten extra tijd nodig is tijdens een routine eerstetrimesterechoscopie (termijnecho). Voor een eerstetrimesterechoscopie inclusief nekplooiemeting is in totaal bijna negen minuten nodig (Gra99, Spe03, Wal03a).

Een globale schatting van de menskracht die nodig is voor deze echo in een landelijk programma komt uit op 32 fte echoscopisten (uitgaande van vier metingen per uur, zeven uur per dag, 45 werkweken en ruim 200 000 zwangere vrouwen per jaar).

Een zelfde schatting voor routine tweedetrimesterechoscopie komt landelijk uit op 42 tot 63 fte echoscopisten (uitgaande van twee of drie onderzoeken per uur).

Er is geen gebrek aan menskracht en apparatuur voor invoering van een routine tweedetrimesterechoscopie (Vad03). Er is eerder sprake van wildgroei in het aanbod.

Echoscopisch onderzoek gebeurt nu op willekeurige tijdstippen in de zwangerschap. Ruim de helft van de verwijzingen wegens aanwijzingen voor een open rug heeft plaats na de vierentwintigste week, de wettelijke bovengrens voor zwangerschapsafbreking (Old03, Vad03). De geadviseerde herordening kan een extra belasting van de tertiaire centra betekenen, omdat er meer diagnostiek en counseling nodig is voor vrouwen met een zwangerschapsduur tussen 20 en 24 weken.

De commissie verwacht dat de menskracht die nodig is voor screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten geen onoverkomenlijk probleem vormt. Volgens haar globale berekening is de benodigde investering minder dan die voor andere, lopende programma's. Er is een belangrijk substitutie-effect te verwachten.

6.7 Berekening van de kans op een kind met downsyndroom

De berekening van de kans op het krijgen van een kind met downsyndroom is een centraal onderdeel van het screeningsprogramma. Voor deze kansberekening is goede, gevalideerde software noodzakelijk. Validatie en onderhoud van de software vragen speciale deskundigheid (Sch04). De software moet eenvoudig aan te passen zijn aan nieuwe gegevens en geschikt zijn voor evaluatie van de parameters en voor vergelijking van de parameters tussen laboratoria. Echoscopisten moeten de resultaten van de dubbeltest en de nekplooiemeting eenvoudig op locatie kunnen combineren tot één kansschatting.

In de praktijk zullen slechts enkele softwareprogramma's aan deze eisen voldoen. De keus voor één programma ligt voor de hand. In elk geval moet de software op verschillende locaties de kans op dezelfde, gevalideerde wijze berekenen. Dit vergt certificering, centrale regie en een optimale logistiek voor gegevensuitwisseling tussen laboratoria en screeningscentra.

6.8 Meedelen van de testuitkomst

Hoe de testuitslag wordt meegedeeld aan de betrokkenen moet vastliggen in een protocol, net als de daarmee gemoeide taken en verantwoordelijkheden en de personen aan wie deze zijn toebedeeld in de screeningsregio.

De testuitkomst kan worden gegeven als de kans op de geboorte van een kind met downsyndroom of als de kans op een foetus met downsyndroom op het moment van de test; voor de combinatietest is dit tijdstip bij ongeveer twaalf weken. De kans bij twaalf weken is hoger dan de kans op de verwachte datum van de geboorte, omdat een zwangerschap met downsyndroom kan uitlopen op een spontane miskraam. Een kans van bij-

voorbeeld 1 op 250 bij de geboorte komt overeen met ongeveer 1 op 175 bij twaalf weken. In de praktijk worden diverse kansen gebruikt, vaak zonder vermelding van het tijdstip waarop de schatting betrekking heeft. Dit is verwarrend. De commissie adviseert landelijke uniformiteit op dit punt en bepleit daarvoor de kans bij de geboorte te gebruiken.

Misverstanden liggen op de loer bij het gebruik van termen als 'leeftijdsrisico' of bij het betitelen van een ongunstige uitslag als 'hoog risico' of 'verhoogd risico'. Het leeftijdsrisico (de 'voorafkans') is niet meer zo relevant na het verlaten van de leeftijdsgrens van 36 jaar. Veel mensen (ook zwangerschapsbegeleiders) hebben de neiging de verhouding tussen de voorafkans – louter op grond van de leeftijd van de moeder – en de kansschatting op basis van de testuitslag, zwaarder te laten wegen dan de vraag of de uitkomst wel of niet afwijkend is (Kam93, Qua98). Zij denken ten onrechte dat de uitslag ongunstig is als deze een hogere kans aangeeft dan de voorafkans. Ze beseffen niet dat de leeftijd al deel uitmaakt van de kansschatting. De uitslag van een combinatietest of een tripeltest levert een *betere* kansschatting dan de leeftijd alleen.

Een niet-afwijkende testuitslag mag niet worden opgevat als garantie dat een chromosoomafwijking of neuralebuisdefect is uitgesloten. Het voorkomen van dit misverstand vermindert de kans op psychische schade bij fout-negatieve testuitslagen (Mar00).

6.9 Vervolgonderzoek

Het diagnostisch traject na een afwijkende screeningsuitkomst is in Nederland goed geregeld. De invasieve diagnostiek en de bijbehorende counseling hebben plaats in de acht academische prenatale centra en zes satellietcentra, krachtens de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen. In 2001 werd afgerond 11 500 maal invasieve prenatale diagnostiek verricht; waarvan 8 500 maal op grond van de leeftijd van de vrouw (WPD03). Bij invoering van de combinatietest (afkappunt 1 op 175) is een toename van de werkbelasting alleen te verwachten als alle vrouwen zich op tijd melden bij een verloskundige of arts en meer dan 80 procent van de vrouwen deelneemt aan de screening, uitgaande van 8 500 invasieve ingrepen (het niveau van 2001).

In de centra voor prenatale diagnostiek wordt voorzien in goede opvang voor vrouwen die na prenatale diagnostiek wel of niet besluiten tot zwangerschapsafbreking. In 2001 is 94 maal de diagnose 'downsyndroom' prenatiaal vastgesteld naar aanleiding van leeftijdscreening; in 86 gevallen (91 procent) werd besloten tot zwangerschapsafbreking (WPD03).

Geavanceerd ultrageluidonderzoek, onder meer verricht wegens aanwijzingen voor neuralebuisdefecten, wordt krachtens artikel 2 van de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen uitgevoerd in de acht academische prenatale centra en hun zes satellieten.

6.10 Kwaliteitsbewaking, richtlijnen

Voor alle onderdelen van het screeningsprogramma, vanaf publieksvoorlichting tot aan registratie en evaluatie, moeten duidelijke afspraken worden gemaakt over richtlijnen en procedures en over de te registreren gegevens.

Voor de voorlichting en informed-consentprocedure horen dezelfde eisen te gelden als voorgesteld in 2001.

Welke eisen moeten daarnaast gelden voor de dubbeltest als onderdeel van de combinatietest? In de eerste plaats een voldoende aantal bepalingen per laboratorium. Als de berekening van de kans op een kind met downsyndroom in het laboratorium plaatsheeft, is een tweede eis een sluitend systeem van gegevensuitwisseling over nekplooimeting tussen echoscopisten en laboratorium. Ten derde moeten de laboratoria deelnemen aan een programma van ringonderzoeken. Dit is nodig om verschillen in analyses en kansberekeningen tussen laboratoria op te sporen en te verminderen. Een vierde eis is voortdurende monitoring van de resultaten van alle laboratoria en echocentra in relatie tot de uitkomst van de zwangerschap.

Voor de tripeltest – als alternatief voor vrouwen die bijvoorbeeld te laat voor de combinatietest komen – horen dezelfde kwaliteitseisen te gelden als voor de vroege dubbeltest.

Kwaliteitsborging van nekplooimeting is cruciaal. Deze meting moet worden voorbehouden aan gecertificeerde echoscopisten en hun certificering blijft alleen behouden als zij voldoen aan eisen van externe kwaliteitscontrole. Begin 2003 is de Nederlandse afdeling van de *Fetal Medicine Foundation* opgericht. De Werkgroep Echoscopie van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) verzorgt in samenwerking met FMF-Nederland cursussen, certificering en kwaliteitscontrole.

De ervaring van echoscopisten en de kwaliteit van de apparatuur die zij gebruiken beïnvloeden de kwaliteit van nekplooimetingen sterk (Wal03a). Ervaring vergroot de betrouwbaarheid en gevoeligheid van de test (Paj98, Paj00).

De Commissie Verloskunde van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft onlangs de verloskundige echoscopie opnieuw aan de orde gesteld (Vad03). Zij vraagt de beroepsgroepen richtlijnen en kwaliteitseisen op te stellen voor de uitvoering van tweedetrimesterechoscopie, de opleiding en certificering van echoscopisten, en de registratie en continue evaluatie. Het ligt voor de hand hierbij de screening op downsyndroom te betrekken. Er zijn veel raakvlakken en er is ook overlap. Zo moeten eisen

worden gespecificeerd waaraan echo-apparatuur moet voldoen wil deze geschikt zijn voor zowel nekpluimmeting als tweedetrimesterechoscopie.

Wet bevolkingsonderzoek

De WBO heeft tot doel bescherming te bieden tegen bevolkingsonderzoek dat een gevaar kan vormen voor de gezondheid van de betrokkenen. De commissie vindt de doelstelling van ‘bescherming’ zonder meer van toepassing op prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten, gegeven de aard van de screening en het risico van psychische schade bij een kwalitatief ontoereikend aanbod. Het systematisch informeren van zwangere vrouwen over testmogelijkheden vraagt om kwaliteitstoetsing vooraf. Het vergunningsstelsel van de WBO biedt daartoe het wettelijk instrument.

Een cruciaal element in de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek is het begrip ‘aanbod’. De wetgever veronderstelt een strikte scheiding tussen individuele hulpverlening op medische indicatie naar aanleiding van een hulpvraag en bevolkingsonderzoek waarbij mensen die geen gezondheidsklachten hebben ongevraagd een geneeskundig onderzoek krijgen aangeboden. Tussen deze twee uitersten ligt een grijs gebied. De wet maakt daar niet duidelijk of er sprake is van aanbod of niet.

Is *informeren* van zwangere vrouwen over prenatale testmogelijkheden en over de voor- en nadelen daarvan, iets anders dan het *aanbieden* van de screening? Het onlangs door de staatssecretaris voorgestelde onderscheid tussen ‘aanbod’ en ‘informatie’ (TK03a) is eerder, in 1992, geopperd door de toenmalige Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO), in een advies over screening op neuralebuisdefecten. In deze zienswijze valt onderzoek waar iemand na systematische voorlichting zelf om vraagt niet onder het begrip aanbod en daarmee buiten de reikwijdte van de WBO. In het dagelijks spraakgebruik heeft aanbieden (vrijwillig ter beschikking stellen) een andere betekenis dan informeren (kennisgeven van). De vraag is of dit onderscheid ook in de praktijk hanteerbaar en juridisch houdbaar is (Hui04, Wer04).

De wetgever heeft het begrip aanbod steeds ruim uitgelegd. Uit de wetsgeschiedenis blijkt dat, wil het gaan om aanbod, er niet altijd een oproep of uitnodiging van de aanbieder hoeft te zijn. (MvT89, TK96, VWS96). Deelnemers kunnen heel wel zelf het initiatief nemen, mits zij dit doen naar aanleiding van bepaalde voorlichting.

In overeenstemming met de bedoeling van de wetgever hebben commissies van de Gezondheidsraad eveneens gekozen voor een ruime interpretatie van het begrip ‘aanbod’. Ook hun conclusie was dat het ongevraagd en systematisch geven van voorlichting dat tot verzoeken om een screeningstest leidt, als aanbod moet worden beschouwd (GR94, GR00, GR01). Een onderscheid tussen ‘informatie’ en ‘aanbod’ is in de wetsge-

schiedenis niet terug te vinden (Gev98). Inperking van het begrip ‘aanbod’ is ook niet in overeenstemming met de beschermingsdoelstelling van de WBO.

De commissie concludeert dat een ruime interpretatie van ‘aanbod’ wenselijk wordt bevonden. Zij vindt hoe dan ook dat het ongevraagd informeren van zwangere vrouwen over testmogelijkheden voor downsyndroom of neuralebuisdefecten bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO is, vanwege de al genoemde doelstelling van bescherming.

6.11 Registratie en evaluatie

Landelijk uniforme registratie van kerngegevens over de uitkomsten van het screeningsprogramma is nodig voor kwaliteitsbewaking, proces- en effectevaluatie (Alb02, Vad03).

Voor kwaliteitsbewaking van de combinatietest moeten de uitslagen daarvan in verband worden gebracht met de zwangerschapsuitkomst en het wel of niet bestaan van chromosoomafwijkingen. Veel echoscopisten registreren op dit moment de gegevens in het FMF-bestand. Bij de jaarlijkse kwaliteitscontrole vergelijkt FMF-Nederland het aantal vastgestelde chromosoomafwijkingen vervolgens met het aantal dat op grond van de zwangerschapsduur en de leeftijd van de vrouwen wordt verwacht. Met oog op volledigheid wordt het systeem uitgebreid met gegevens van de academische centra voor prenatale diagnostiek. Daarnaast verzorgt het RIVM de evaluatie voor de 40 tot 50 duizend vroege dubbeltests en tripeltests die daar inmiddels zijn uitgevoerd. Ook bij deze exercitie wordt de zwangerschapsuitkomst betrokken (Sch02b).

De commissie bepleit chromosoomonderzoek te doen (met een moleculaire test gericht op trisomie 21, 18 en 13) bij een spontane miskraam na prenatale screening, om het percentage fout-negatieven goed te kunnen bepalen.

Een commissie van de NVOG heeft opdracht gekregen eisen te formuleren voor de registratie en kwaliteitsbewaking van de tweedetrimesterechoscopie. Het ligt voor de hand hierbij ook de combinatietest te betrekken.

Naast gegevens voor kwaliteitsbewaking van de tests dient geregistreerd te worden hoeveel vrouwen zwanger waren, hoeveel van hen tijdig een screeningsaanbod kregen, hoeveel van hen gebruikmaakten van het aanbod, hoeveel van degenen met een afwijkende testuitkomst prenatale diagnostiek ondergingen, welke diagnoses gesteld werden, hoe de uitkomst van de zwangerschap was en hoeveel vrouwen wel of niet tot abortus besloten.

Onderzocht moet worden hoe deze registratie het beste opgezet kan worden, liefst met gebruikmaking van bestaande registratiesystemen en van de ervaring en deskundigheid van bijvoorbeeld het RIVM en de FMF.

Continue procesevaluatie op hoofdlijnen dient ertoe om basale vragen over het halen van minimumeisen te kunnen beantwoorden. Als er meer informatie nodig is, bijvoorbeeld over de effectiviteit van een bepaalde voorlichtingsmethode, is wetenschappelijk onderzoek de aangewezen weg.

Kwaliteitsbewaking en procesevaluatie kunnen het beste regionaal worden uitgevoerd. Het landelijke screeningsprogramma kan worden geëvalueerd met gegevens die de regio's jaarlijks aanleveren. Vanwege volledigheid van de registratie van de aangeboren afwijkingen waarop de screening is gericht dienen de mogelijkheden van bestaande registraties goed benut te worden.

De evaluatie van het landelijk screeningsprogramma moet aan een onafhankelijk team worden opgedragen, onder te brengen bij een bestaande, onafhankelijke organisatie met ervaring op het terrein van evaluatie van screeningsprogramma's.

6.12 Opleiding en nascholing

In de opleiding en nascholing van de verloskundige beroepsgroepen verdienen aangeboren aandoeningen zoals chromosoomafwijkingen en neuralebuisdefecten en de psychologische, ethische en juridische kanten van prenatale screening de aandacht. De hulpverleners moeten voldoende kennis hebben over nieuwe mogelijkheden voor behandeling en screening en over de voor- en nadelen daarvan.

Er is enig wetenschappelijk onderzoek gedaan naar hoe de voorlichting en counseling en de training daarin het beste kunnen gebeuren (Bry01, Dor02, Dor02a, Lan01, Mic02, Mur01, Smi95). Ook in Nederland is onderzoek gaande (GR99, Mül02, Mül04). Voor de opleiding en nascholing kan worden aangesloten bij de binnenkort verwachte uitkomsten van deze studies en bij de ervaring en deskundigheid in de klinisch-genetische centra en van de Commissie Patiëntenvoorlichting van de NVOG. Naast training van de verloskundige beroepsbeoefenaars zelf bestaat de mogelijkheid van het opleiden van gespecialiseerde verloskundige voorlichters, naar het model van de genetisch consultant (GR03). Counseling van allochtone vrouwen vergt mogelijk extra inbreng van Voorlichters Eigen Taal en Cultuur, waarmee in grote steden ervaring is opgedaan.

De ervaring leert dat training en ervaring cruciaal zijn voor adequate nekploometing (Bew95, Had98, Kor96, Mon97, Mon98). Dit wordt ook nu nog af en toe onderstreept door tegenvallende resultaten, zoals die van SURUSS en de First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial (Mal04, Wal03a). Nekploometing moet zijn voorbehouden aan gecertificeerde echoscopisten. FMF-Nederland verzorgt op dit moment certificering voor nekploometing. Deze bestaat uit een cursus die wordt afgesloten door een schriftelijk examen en een trainingsperiode. Na afronding van de trai-

ning krijgt de echoscopist een certificaat en worden zijn of haar metingen geëvalueerd in een jaarlijkse kwaliteitscontrole. In Nederland heeft de FMF echoscopisten van 22 centra opgeleid en zijn meer dan 20 000 metingen geëvalueerd in de jaarlijkse kwaliteitscontrole. In 23 andere centra wordt nekpluimmeting voorbereid. Echoscopisten van deze centra hebben de cursus gevolgd en zijn bezig met de praktische training.

Het herkennen van neuralebuisdefecten is voor getrainde echoscopisten niet moeilijk (Vos00). Om een hoge kwaliteit van tweedetrimesterechoscopie te kunnen bereiken zijn bij- en nascholing van echoscopisten echter onontbeerlijk (Haf98, Hun00, Lev03, Rus95, Vad03). In Nederland ontbreekt daarvoor op dit moment een op juiste schaal georganiseerde training. De bestaande opleidingen in verloskundige echoscopie garanderen niet de kennis en vaardigheden die vereist zijn voor tweedetrimesterechoscopie.

Om in de gesignaleerde leemte te kunnen voorzien adviseert de commissie dat de betrokken beroepsgroepen een landelijk opleidingsinstituut oprichten, naar het model van het Landelijk Referentiecentrum voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nijmegen. Het nieuwe instituut kan zorgen voor een cursus en een praktische opleiding. Alleen de langs deze weg gecertificeerde echoscopisten die bereid zijn mee te werken aan een systeem van externe kwaliteitsbewaking en visitatie, mogen tweedetrimesterechoscopie verrichten.

Een commissie van de NVOG werkt aan een voorstel voor een pakket van eisen aan opleiding, kwaliteitsbewaking, registratie, organisatie, invoering en evaluatie van prenatale screening.

6.13 Implementatie, nader onderzoek

Er moet aan veel voorwaarden worden voldaan wil een screeningsprogramma verantwoord zijn. Om dat te kunnen bereiken is een goed doordacht implementatieplan nodig. Een voorstel om zo'n plan in de praktijk te beproeven kreeg in oktober 2003 gunstig advies van de Commissie WBO van de Gezondheidsraad (GR03). Dergelijke procesevaluaties kunnen de ervaringen en werkbelasting van de zorgverleners in kaart brengen en aanloopproblemen in andere regio's helpen vermijden. De commissie bepleit geleidelijke invoering van het landelijke programma aan de hand van de hier bedoelde evaluaties.

De implementatie van een screeningsprogramma biedt een goede gelegenheid voor wetenschappelijk onderzoek naar belangrijke praktische kwesties. Door per (sub)regio goed omschreven verschillen in bijvoorbeeld voorlichting of counseling tijdelijk toe te staan, kan bij landelijke invoering van het programma worden onderzocht welke benadering het beste werkt. Die kan dan vervolgens overal gevolgd worden.

Literatuur

-
- Adi01 Adinolfi M, Sherlock J. Prenatal detection of chromosome disorders by QF-PCR. *Lancet* 2001; 358: 1030-1. [correspondence *Lancet* 2002; 359: 442-3].
- Alb02 Alberman E. The national down syndrome cytogenetic register (NDSCR). *J Med Screen* 2002; 9: 97-8.
- Bai97 Baillie C, Mason G. The psychological impact of obstetric ultrasound scans and soft marker scanning. *Imaging* 1997; 9: 115-22.
- Bel03 Bell R, Rankin J, Donaldson LJ. Down's syndrome: occurrence and outcome in the north of England, 1985-99. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 33-9.
- Ben03 Benn PA, Fang M, Egan JFX, Horne D, Collins R. Incorporation of Inhibin-A in second trimester screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 451-4.
- Bew95 Bewley S, Roberts LJ, Mackinson A-M, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population 2. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 386-8.
- Bia02 Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S, Holzgreve W, Evans MI, et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY1 data. *Prenat Diagn* 2002; 22: 609-15.
- Bil02 Bili C, Divane A, Konstantinos T, Apostolos A, Ioannis I, Piriklis T, et al. Prenatal diagnosis of common aneuploidies using quantitative fluorescent PCR. *Prenat Diagn* 2002 ; 22 : 360-5.
- Bin02 Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2002; 20: 219-25.
- Boy00 Boyd PA, Wellesley DG, de Walle HEK, Tenconi R, Garcia-Minaur S, Zandwijken GRJ, et al. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centers across Europe. *J Med Screen* 2000; 7: 169-74.
-

- Bra02 Brambati B, Tului L, Camurri L, Guercilena S. Early second trimester (13 to 20 weeks) transabdominal chorionic villus sampling (TA-CVS) : a safe and alternative method for both high and low risk populations. *Prenat Diagn* 2002; 22: 907-13.
- Bri01 Brizot ML, Carvalho MHB, Liao AW, Reis NSV, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 652-5.
- Bri02 Brick DH, Allan LD. Outcome of prenatally diagnosed congenital heart disease: an update. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 449-53.
- Bru04 Bruil J, van Wouwe JP, Buitendijk SE. [Persoonlijke mededeling].
- Bry01 Bryant LD, Murray J, Green JM, Hewison J, Sehmi I, Ellis A. Descriptive information about Down syndrome: a content analysis of serum screening leaflets. *Prenat Diagn* 2001; 21: 1057-63.
- Cau02 Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for Down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1239-45.
- Cha03 Chasen ST, Sharma G, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 149-51.
- Che03 Cheng C-C, Lee F-K, Lin H-W, Shih J-C, Tsai M-S. Diagnosis of fetal acrania during the first trimester nuchal translucency screening for Down syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 80: 139-44.
- Chr01 Christiansen M, Larsen SO. Precision of risk in multidimensional likelihood ratio bases screening with first trimester screening for Down's syndrome as a speciale case. *J Med Screen* 2001; 8: 61-4
- Cic01 Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.
- Cic03 Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23: 306-10.
- Cic03a Cicero S, Dezerega, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 135-7.
- Cic03b Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 15-8.
- Cir01 Cirigliano V, Lewin P, Szpiro-Tapias S, Fuster C, Adinolfi M. Assessment of new markers for the rapid detection of aneuploidies by quantitative fluorescent PCR (QF-PCR). *Ann Hum Genet* 2001; 65: 421-7.
- Cir03 Cirigliano V, Canadas P, Plaja A, Ordóñez E, Mediano C, Sanchez Farran I. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidies and zygosity in multiple pregnancies by amniocentesis with single insertion of the needle and quantitative fluorescent PCR. *Prenat Diagn* 2003; 23: 629-33.
- Com02 Comas C, Torrents M, Muñoz A, Antolín E, Figueras F, Echevarría M. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening : should we use any other marker? *Obstet Gynecol* 2002; 100: 648-54.
-

- Cra96 Crang-Svalenius E, Dykes AK, Jörgensen C. Women's informed choice of prenatal diagnosis: early ultrasound examination, routine ultrasound examination, age-independent amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 20-5.
- Cro02 Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 667-76.
- Cuc87 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 387-402.
- Cuc01 Cuckle HS. Time for a total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *Lancet* 2001; 358:1658-9.
- Cuc02 Cuckle HS. Growing complexity in the choice of Down's syndrome screening policy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 323-6.
- Cuc03 Cuckle HS. Persoonlijke mededeling.
- Cuc04 Cuckle H, Arbuzova S. Multi-marker serum screening for chromosomal abnormalities. In: *Genetic disorders and the fetus. Diagnosis, prevention, and treatment.* Milunsky A, editor. [In press].
- Cus03 Cusick W, Buchanan P, Hallahan TW, Krantz DA, Larsen JW, Macri JN. Combined first-trimester versus second-trimester serum screening for Down syndrome: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 745-51.
- Dem98 Demetrios L, Braithwaite JM. first trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in a low risk population. *Br J of Obstetrics and Gynaecology* 1998; 105: 53-7.
- Dor02 Dormandy E, Hooper R, Michie S, Marteau TM. Informed choice to undergo prenatal screening: a comparison of two hospitals conducting testing either as part of a routine visit or requiring a separate visit. *J Med Screen* 2002; 9: 109-14.
- Dor02a Dormandy E, Michie S, Weinman J, Marteau TM. Variation in uptake of serum screening: the role of service delivery. *Prenat Diagn* 2002; 22: 67-9.
- Eur97 Eurenus K, Axelsson O, Gällstedt-Fransson I, Sjöden P-O. Perception of information, expectations and experiences among women and their partners attending a second-trimester routine ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 86-90.
- Eve01 Evers-Kiebooms G, Nys K, Decruyenaere M. Triple test screening for Down syndrome: looking back on a false-positive result and having or not having a triple test in subsequent pregnancies. *Community Genetics* 2001; 4: 43-9.
- Fuk02 Fukada Y, Amemiya A, Kohno K, Sunami R, Kobayashi Y, Hoshi K. Prenatal course and pregnancy outcome of fetuses with a transient nuchal translucency. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79: 225-8.
- Gar02 Garcia J, Bricker L, Henderson J, Martin M-A, Mugford M, Nielson J, Roberts T. Women's views of pregnancy ultrasound: a systematic review. *BIRTH* 2002; 29: 225-50.
- Gas01 Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowsky P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, et al. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 645-8.

- Gev98 Gevers JKM. Wetgever en screening: de perikelen rond de Wet bevolkingsonderzoek. Tijdschr Gezondheidsrecht 1998; 22: 126-33.
- Gla02 Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. Clin Genetics 2002; 62: 390-3.
- GR94 Gezondheidsraad. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/22.
- GR99 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening en risicoperceptie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/04WBO.
- GR00 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (6). Het begrip 'aanbod'. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/01WBO.
- GR01 Gezondheidsraad. Prenatale screening : Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/11.
- GR03 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: screening op downsyndroom vroeg in de zwangerschap. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/01WBO.
- Gra99 de Graaf IM, Müller M, Lunshof S, van Zuylen-Vié AA, Bleker OP, Bilardo CM. Can measurement of the nuchal translucency thickness be introduced in a routine ultrasound practice? In: de Graaf I. On first trimester Down syndrome screening. Amsterdam: 1999 (proefschrift).
- Gra02 de Graaf IM, Tijmstra T, Bleker OP, van Lith JM. Women's preferences in Down syndrome screening. Prenat Diagn 2002; 22: 624-9.
- Gri03 Grimshaw GM, Szczepura A, Hultén M, MacDonald F, Nevin NC, Sutton F, et al. Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. Health Technol Assess 2003; 7 (10).
- Haa03 Haak MC, van Vugt JMG. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. Hum Reprod Update 2003; 9: 175-84.
- Hac01 Hackshaw AK, Wald NJ. Assessment of the value of reporting partial screening results in prenatal screening for Down syndrome. Prenat Diagn 2001; 21: 737-40.
- Hac01a Hackshaw AK, Wald NJ. Inaccurate estimation of risk in second trimester serum screening for Down syndrome among women who have already had first trimester screening. Prenat Diagn 2001; 21: 741-6.
- Had98 Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. N Engl J Med 1998; 338: 955-61.
- Haf98 Hafner E, Scholler J, Schuchter K, Sterniste W, Philipp K. Detection of fetal congenital heart disease in a low-risk population. Prenat Diagn 1998; 18: 805-15.
- Hal95 Halliday JL, Watson LF, Lumley J, Danks DM, Sheffield LJ. New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis and live birth in women of advanced maternal age from a uniquely defined population. Prenat Diagn 1995; 15: 455-65.
- Ham01 Hamerlynck-JVThH, Knuist M. Gezondheidsraadadvies 'Kansbepalende serumscreening op Downsyndroom voor alle vrouwen' onvoldoende doordacht. Ned Tijdschr Geneesk 2001 2001; 145: 2014-7. [Corresp. 2002; 146: 501-3, 588-9, 875].
- Her01 Hermon C, Alberman E, Beral V, Swerdlow AJ. Mortality and cancer incidence in persons with Down's syndrome, their parents and siblings. Ann Hum Genet 2001; 65: 167-76.
-

- Hol01 Holzgreve W. Prenatal diagnosis using fetal cells and free fetal DNA in maternal blood. *Clin Perinatol* 2001; 28: 353-65.
- Hoo04 Hoogendoorn M, Hamberg-van Reenen HH, van Genugten MLL, de Wit GA, Schielen PCJI. Vergelijking van kosten en effecten van prenatale screeningsmethoden voor Down syndroom en neuraalbuisdefecten. Bilthoven: RIVM, 2004.
- HTA04 Ritchie K, Boynton J, Bradbury I, Foster L, Iqbal K, Kohli H, et al.. Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. Health Technology Assessment Report 5: Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland, 2004.
- Hui04 van Huis M. De politiek en prenatale screening. *Tijdschr Verloskd* 2004; 29: 111-2.
- Hun99 Hunter S, Norman J. Screening for congenital heart disease. *Fetal Matern Med Rev* 1999; 11: 79-89.
- Joh97 Johnson SP, Sebire NJ, Snijders RJ, Tunkel S, Nicolaides KH. Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 9: 14-6.
- Kai02 von Kaisenberg CS, Gasiorek-Wiens A, Bielicki M, Bahlmann F, Meyberg H, Kossakiewicz A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14 weeks: a German multicenter study. *J Mat Fetal Neonat Med* 2002; 12: 89-94.
- Kam93 Kamerbeek LI, Roelofsen EEC, Beekhuis JR, Tijmstra Tj, Mantingh A. Hoe vrouwen omgaan met de uitslag van maternale-serumscreening op foetale neurale-buisdefecten en Down-syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137:1308-11.
- Kor96 Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, de Wolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996; 16: 797-805.
- Kor97 Kornman LH, Wortelboer MJM, Beekhuis JR, Morssink LP, Manting A. Women's opinions and the implications of first- versus second-trimester screening for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 1011-8.
- Kra00 Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 207-13.
- Kri94 Kriek R, Korenromp MJ, Hagens AM, Christiaens GCML, Bruinse HW. Screening op foetale neuraalbuisdefecten. *Med Contact* 1994; 49: 321-4.
- Kup99 Kupperman M, Feeny D, Gates E, Posner S, Blumberg B, Washington AE. Preferences of women facing a prenatal diagnostic choice: long-term outcomes matter most. *Prenat Diagn* 1999; 19: 711-6.
- Lam02 Lam YH, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS, Wong SF, et al. Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 730-5.
- Lan01 Lane B, Challen K, Harris HJ, Harris R. Existence and quality of written antenatal screening policies in the United Kingdom: postal survey. *BMJ* 2001; 322: 22-3.
- Leo00 Leonard S, Bower C, Petterson B, Leonard H. Survival of infants born with Down's syndrome: 1980-96. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 163-71.
- Les98 Leschot NJ, Knecht L, Bijlsma EK, Bilardo CM. Onverwachte bevindingen bij prenatale diagnostiek. *Tijdschr Verlosk* 1998; 23: 258-63.
-

- Lev01 Levet L, Little S, Meredith R. A large-scale evaluation of amnio-PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trisomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 115-8.
- Lev03 Levi S. Mass screening for fetal malformations the eurofetus study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 555-8. (Editorial).
- Lit03 van Lith J. Prenatal screening in the Netherlands. Sixth International Down's Syndrome Screening Group Congress. London, May 19-20 2003. Program Brochure: 24.
- Liu87 Liu DTY, Jeavons B, Preston C, Pearson D. A prospective study of spontaneous miscarriage in ultrasonically normal pregnancies and relevance to chorion villus sampling. *Penat Diagn* 1987; 7: 223-7.
- Mac00 Maclachlan N, Iskaros J, Chitty L. Ultrasound markers of fetal chromosomal abnormality: a survey of policies and practices in UK maternity ultrasound departments. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 387-90.
- Mal00 Malone FD, Berkowitz RL, Canick JA, D'Alton ME. First-trimester screening for aneuploidy: research or standard of care? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 490-6. [Corresp. 2000; 183: 1590-2.]
- Mal03 Malone FD, D'Alton ME, Society for Maternal-Fetal Medicine. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1066-79.
- Mal04 Malone FD, Wald NJ, Canick JA. First- And Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 189: S56.
- Man01 Mann K, Fox SP, Abbs SJ, Yau SC, Scriven PN, Docherty Z, et al. Development and implementation of a new rapid aneuploidy diagnostic service within the UK National Health Service and implications for the future of prenatal diagnosis. *Lancet* 2001; 358: 1057-61.
- Mar01 Marteau TM, Dormandy E, Richie S. A measure of informed choice. *Health Expect* 2001; 4: 99-108
- Mav01 Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B, et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 106-10.
- McF98 McFadyen A, Gledhill J, Whitlow B, Economides D. First trimester ultrasound screening. *Br Med J* 1998; 317: 694-5.
- Meij03 Meijer E, Bemelmans K. Communicatie foliumzuur en zwangerschap door intermediaren. *Voeding nu* 2003; 5 (10): 28-9.
- Mic01 Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 102-5.
- Mic01 Michailidis GD, Spencer K, Economides DL. The use of nuchal translucency measurement and second trimester biochemical markers in screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1047-52.
- Mic02 Michie S, Dormandy E, Marteau TM. The multi-dimensional measure of informed choice : a validation study. *Patient Educ Couns* 2002; 48: 87-91.
- Mon97 Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1631.
- Mon98 Monni G, Ibba RM, Zoppi MA. Antenatal screening for Down's syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1631-2.
-

- Mor99 Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 142-5.
- Mor02 Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 2002; 9: 2-6.
- Mul02 Mulvey S, Baker L, Edwards A, Oldham J, Shekleton P, Wallace EM. Optimising the timing for nuchal translucency measurement. *Prenat Diagn* 2002; 22: 775-7.
- Mul02a Muller F, Forestier F, Dineon B for the ABA Study Group. Second-trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. Results of a countrywide study of 854,902 patients. *Prenat Diagn* 2002; 22: 925-9
- Mul02b Muller F, Thibaud D, Poloce F, Gelineau M-C, Bernard M, Brochet C, et al. Risk of amniocentesis in women screened positive for Down syndrome with second trimester maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1036-9.
- Mül02 Müller MA, Pajkrt E, Bilardo CM. Echoscopische screening op het syndroom van Down vroeg in de zwangerschap : de nekplooimeting. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 793-8.
- Mul03 Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenat Diagn* 2003; 23: 833-6.
- Mül03 Müller MA, Bleker OP, Bilardo CM. The use of nuchal translucency screening in women 36 years and older: uptake and effects on invasive testing rate. [abstract]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 22 (suppl.1)
- Mül04 Müller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Women's opinion on the offer and use of nuchal translucency screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* [submitted].
- Mur01 Murray J, Cuckle H, Sehmi I, Wilson C, Ellis A. Quality of written information used in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2001; 21: 138-42.
- MvT89 Regels betreffende bevolkingsonderzoek (Wet op het bevolkingsonderzoek). Memorie van toelichting. Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, 21 264, nr 3. 's-Gravenhage: Sdu, 1989.
- Ng03 Ng EK, Lau TK, Leung TN, Chiu RW, Panesar NS, Lit LC, et al. mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma. *Proc Natl. Acad Sci USA* 2003; 100: 4748-53.
- NHS03 National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline 6. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. London: NICE, 2003.
- Nic02 Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002; 22: 308-15.
- Nie01 Niemimaa M, Suonpää M, Perheentupa A, et al. Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 4004-8.
- Nob98 Noble J. Natural history of Down's syndrome: a brief review for those involved in antenatal screening. *J Med Screen* 1998; 5: 172-7.
- NSC03 UK National Screening Committee. Antenatal screening for Down's syndrome – national guidance on policy and quality management. London: NSC, 2003.
- Old03 Olde Scholtenhuis MAG, Cohen-Overbeek TE, Offringa M, Barth PG, Stoutenbeek Ph, Gooskens RH, et al. Audit of prenatal and postnatal diagnosis of isolated open spina bifida in three university hospitals in the Netherlands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 48-52.

- Orl03 Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy, and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 36-9.
- Ota02 Otaño L, Aiello H, Igarzábal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 930-2.
- Paj98 Pajkrt E, van Lith JMM, Mol BWJ, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 156-62.
- Paj00 Pajkrt E, Mol BW, Boer K, Drogtróp AP, Bossuyt PM, Bilardo CM. Intra- and interoperator repeatability of the nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 297-301.
- Pal03 Palomaki GE, Williams J, Haddow JE. Comparing the observed and predicted effectiveness of folic acid fortification in preventing neural tube defects. *J Med Screen* 2003; 10: 52-3.
- Pan95 Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 334-7.
- Pan95a Pandya PD, Goldberg H, Walton B, Riddle A, Shelley S, Sniijders RJ, et al. The implementation of first-trimester scanning at 10-13 weeks 'gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 20-5.
- Pre02 Prefumo F, Thilaganathan B. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in first trimester nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 2002; 22: 917-8.
- Put04 Van der Putten M. Prenatale screening in Nederland. *Tijdschrift voor verloskundigen*.
- Qua98 Quagliarini D, Betti S, Brambati B. Coping with serum screening for Down syndrome when the result is given as a numeric value. *Prenat Diagn* 1998; 18:816-21
- Rau00 Rausch DN, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. Participation in maternal serum screening following screen positive results in a previous pregnancy. *J Med Screen* 2000; 7: 4-6.
- Rea84 Reading AE, Sledmere CM, Campbell S. Psychological changes over the course of pregnancy: a study of attitudes toward the fetus/neonate. *Health Psychol* 1984; 3: 211-21.
- Rijn98 van Rijn M, Christiaens GDML, van der Schouw YT, Hagenaaars AM, de Pater JM, Visser GHA. Maternale serumscreening op Down-syndroom en neuralebuisdefecten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 409-15
- RIVM03 Schielen PCJI, Loeber JG. Invulling functie referentielaboratorium voor landelijk programma risicoschatting Down syndroom door het RIVM. Briefrapport d.d. 5 november 2003 ter verantwoording van activiteiten aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Bilthoven: RIVM, 2003.
- Rob99 Roberts E, Ely A, Hultén M, Davison EV. The impact of FISH/PCR technology on routine prenatal diagnosis for chromosome abnormality. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 85: 57-8.
- Roi03 Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1281-9.
- Rus95 Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Maieron A, Fischer-Tamaro I, Conoscenti G, et al. Fetal heart screening in low-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 313-9.
- RVZ04 Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. De invloed van de consument op de zorgconsumptie. Zoetermeer: RVZ, 2004 (in druk). [Zie ook: van Rijen O, Ottes L. Vol verwachting. Zwangere vrouwen willen meer informatie over prenatale tests. *Med Contact* 2004; 59: 463-6].

- San98 Santalahti P, Aro AR, Hemminki E, Helenius H, Ryyanen M. On what grounds do women participate in prenatal screening? *Prenat Diagn* 1998; 18: 153-65.
- Sch02 Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e57
- Sch02a Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Höfner D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002; 22: 211-5.
- Sch02b Schielen PCJI, Elvers LH, Hagenaaars MA, Loeber JG. Risicoschatting voor Down syndroom en neuraalbuisdefecten door middel van de triple test 1995-1999, Bilthoven: RIVM, 2002; rapport 1991007.
- Sch03 Schielen PCJI, Elvers LH, Loeber JG. Downsyndroom risicoschatting in het eerste trimester door bepaling van PAPP-A en vrij β -hCG in serum. Bilthoven: RIVM, 2003; rapport 199101008/2003.
- Sch04 Schielen PCJI, Loeber JG. Organisatie van een landelijk screeningsprogramma voor Down syndroom en neuraalbuisdefecten. *Ned Tijdschr Klin Chemie* [ter publicatie aangeboden].
- Sen03 Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Yille Y. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 138-41.
- Smi92 Smidt-Jensen-S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, Grüning K. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340: 1237-44.
- Smi95 Smith DK, Shaw RW, Slack J, Marteau TM. Training obstetricians and midwives to present screening tests: evaluation of two brief interventions. *Prenat Diagn* 1995; 15: 317-24.
- Smi01 Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks J, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1044-55 [corresp. 2001; 285: 2856-8].
- Snij98 Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352: 343-6.
- Snij99 Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 167-70.
- Snij02 Snijders RJM, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, et al. First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 353-9.
- Snij02a Snijders R, Smith E. The role of fetal nuchal translucency in prenatal screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 577-85.
- Son03 Sonek JD. Nasal bone evaluation with ultrasonography : a marker for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 11-5.
- Sou01 Souka AP, Kraml E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 9-17.

- Spe01 Spencer K. What is the true fetal loss rate in pregnancies affected by trisomy 21 and how does this influence whether first trimester detection rates are superior to those in the second trimester? *Prenat Diagn* 2001; 21: 788-93.
- Spe02a Spencer K, Nicolaides KH. A first trimester trisomy 13 / trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A. *Prenat Diagn* 2002; 22: 877-9.
- Spe02 Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. *Prenat Diagn* 2002; 22: 244-6.
- Spe03 Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 281-6.
- Sum03 Summers AM, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR. Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test. *J Med Screening* 2003; 10: 107-11.
- Sun03 Sundhedsstyrelsen. Fosterdiagnostik og risikovurdering. København: Sundhedsstyrelsen, 2003
- Tab86 Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4604 low-risk women. *Lancet* 1986; i:1297-93
- Tab03 Tabor A, Nørgaard-Pedersen B. National policy in Denmark. Sixth International Down's Syndrome Screening Group Congress. London, May 19-20 2003.
- TK96 Prenatale diagnostiek. Brief d.d. 4 maart 1996 van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. Tweede Kamer, vergaderjaar 1995-1996, 24624, nr 1. 's-Gravenhage: Sdu, 1996.
- TK03 Vragen van het lid Arib (PvdA) aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over het mogelijke uitblijven van een standpunt over prenatale screening. (Ingezonden 10 december 2002) met de daarop door de regering gegeven antwoorden 633. Tweede Kamer, vergaderjaar 2002-2003, Aanhangsel: 1335-6. Den Haag: Sdu Uitgevers, 2003.
- TK03a Vragen van de leden Rouvoet, Van der Vlies en Ormel aan de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over het opsporen van spina bifida bij ongeboren kinderen. (Ingezonden 3 december 2002), met de daarop door de regering gegeven antwoorden. 524. Tweede Kamer, vergaderjaar 2002-2003, Aanhangsel: 111-3. Den Haag: Sdu Uitgevers, 2003.
- TK03b Vaststelling van de begrotingsstaat van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (XVI) voor het jaar 2004 (29200-XVI). Tweede Kamer, 28-1992 – 30-2126. Den Haag: Sdu Uitgevers, 2003.
- Tul99 Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1035-42.
- Vad03 Commissie Verloskunde. Verloskundig Vademecum 2003. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2003.
- Ver98 Verma L, Macdonald F, Leedham P, McConachie M, Dhanjal S, Hultén M. Rapid and simple prenatal DNA diagnosis of Down's syndrome. *Lancet* 1998; 352: 9-12.
- Vos00 Vos JMI, Offringa M, Bilardo CM, Barth PG. Sensitieve en specifieke screening ter detectie van spina bifida door echografie in het tweede trimester; systematische review en meta-analyse. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1736-41.

- VWS96 Wbo. De Wet op het bevolkingsonderzoek. Rijswijk: Ministerie van VWS, 1996.
- VWS03 Brief van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport dd 21 november 2003 aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. Tweede Kamer, vergaderjaar 2003-2004, 29 323, nr 1. 's-Gravenhage: Sdu Uitgevers, 2003.
- Wal95 de Walle HEK, Cornel MC, Sijmons RH, Tuerlings JHAM, ten Kate LP. Overlevingskansen van kinderen met Down-syndroom in Noord-Nederland, 1981-1991. Tijdschr Kindergeneeskd 1995; 63: 40-4.
- Wal97 Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McCuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. J Med Screen 1997; 4:181-247.
- Wal00 Wald NJ, Hackshaw AK, Cuckle HS. Maternal serum alphafetoprotein screening for open neural tube defects: revised statistical parameters. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 296-8.
- Wal00a Wald NJ, Hackshaw AK, George LM. Assay precision of serum α fetoprotein in antenatal screening for neural tube defects and Down's syndrome. J Med Screen 2000; 7: 74-7.
- Wal02 Wald NJ, Canick JA. Seeking other disorders within antenatal serum screening programmes for Down's syndrome. J Med Screen 2002; 9: 145-6.
- Wal03 Wald NJ, Huttley WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. Lancet 2003; 361: 835-6.
- Wal03a Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003; 7 (11). Ook gepubliceerd in J Med Screen 2003;10:56-104.
- Wap03 Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. N Engl J Med 2003; 349: 1405-13.
- Way01 Wayda K, Kereszturi A, Orvas H, et al. Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 1104-9.
- Wei00 Weinans MJN, Huijssoon AMG, Tijmstra T, Gerrits MCF, Beekhuis JR, Mantingh A. How women deal with the results of serum screening for Down syndrome in the second trimester of pregnancy. Prenat Diagn 2000; 20: 705-8.
- Wer04 de Wert G. Een bom onder de wet. Med Contact 2004; 59: 212-4.
- Whi99 Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 929-36.
- Wit03 Witteveen MM. Procesmonitoring pre- en postnatale screening. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2003; rapport nr. 23078871.
- Wla03 Wladimiroff JW, Cohen-Overbeek TE, Ursem NTC, Bijma H, Los FJ. Geavanceerd ultrageluidonderzoek naar aangeboren afwijkingen in Rotterdam; 20 jaar ervaring. Ned Tijdschr Geneesk 2003; 17: 2106-10.
- WPD03 Werkgroep Prenatale Diagnostiek. Jaarverslag 2001. Arnhem: WPD, 2003.
- Yan02 Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. Lancet 2002; 359: 1019-25.

- Zoh01 Zohav E, Dunsky A, Segal O, Peled R, Herman A, Segal S. The effects of maternal and fetal parameters on the quality of nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 638-40.
- Zop01 Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12 495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 649-51.
- Zop01a Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M. Nuchal translucency and the acceptance of invasive prenatal chromosomal diagnosis in women aged 35 years and older. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 916-20.
- Zop03 Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23: 496-500.
- Zwe02 van Zweden C, Hofmans E. Echoscopie in de eerstelijns praktijk. *Tijdschr Verloskd* 2002; 27: 562-5.

A De commissie

B Prenatale screening op downsyndroom: (kosten)effectiviteit

Bijlagen

De commissie

-
- prof. dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus MC, Rotterdam
 - dr CM Bilardo
gynaecoloog; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr SE Buitendijk
arts-epidemioloog; TNO preventie en gezondheid, Leiden
 - dr JH Dekker
huisarts; Rijksuniversiteit Groningen
 - prof. dr JJM van Delden
hoogleraar medische ethiek; Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - mr dr JCJ Dute
gezondheidsjurist; Universiteit Maastricht
 - prof. dr JDF Habbema
hoogleraar besliskunde, Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr LP ten Kate
hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr NJ Leschot
hoogleraar klinische genetica; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr JMM van Lith
gynaecoloog; Onze Lieve Vrouwe Gasthuis en AMC, Amsterdam
-

- prof. dr PJ van der Maas
hoogleraar maatschappelijke gezondheidszorg; Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr MH Prins
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
- dr PCJI Schielen, *adviseur*
RIVM, Bilthoven
- dr RJM Snijders
projectleider Generation R, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr F Sturmans
emeritus-hoogleraar epidemiologie; Geertruidenberg
- dr MF Wildhagen, *adviseur*
econometrist; Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr JW Wladimiroff
hoogleraar verloskunde en gynaecologie/ klinische genetica; Erasmus MC, Rotterdam
- WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Prenatale screening op downsyndroom: (kosten)effectiviteit

Dr MF Wildhagen, Prof. dr HS Cuckle en Prof. dr JDF Habbema

Deze bijlage bevat de uitkomst van een (kosten)effectiviteitsanalyse van strategieën voor prenatale screening op downsyndroom bij toepassing in Nederland. Deze modelanalyse is uitgevoerd op verzoek van de Commissie Prenatale Screening (2) van de Gezondheidsraad en gebeurde met dezelfde systematiek als voor het advies van 2001 (GR01). De analyse behelsde een vergelijking van het bestaande aanbod – van invasieve diagnostiek aan zwangere vrouwen van 36 jaar of ouder – met screenen op basis van zes niet-invasieve tests of testcombinaties, aangeboden aan alle zwangere vrouwen (basisstrategieën) of aan bepaalde subgroepen (supplementaire strategieën).

De zes niet-invasieve tests zijn:

- *NT-meting*: bepaling van de dikte van de nekplooi (*nuchal translucency*) als echomarker (eerste trimester, elf tot veertien weken);
- *dubbeltest*: een bloedserumtest gebaseerd op twee serummarkers, namelijk vrij β -hCG en PAPP-A (eerste trimester, tien tot veertien weken);
- *combinatietest (dubbeltest en NT-meting)*: gebaseerd op de serummarkers vrij β -hCG en PAPP-A en NT-dikte als echomarker (eerste trimester, elf tot veertien weken);
- *tripeltest*: gebaseerd op de serummarkers AFP, vrij β -hCG, uE₃ (tweede trimester, veertien tot twintig weken);
- *quadrapeltest*: gebaseerd op de serummarkers AFP, vrij β -hCG, uE₃, inhibine-A (tweede trimester, veertien tot twintig weken);

- *geïntegreerde test*: gebaseerd op a) de serummarker PAPP-A en NT-meting (eerste trimester, elf tot veertien weken) en b) AFP, vrij β -hCG, uE₃, inhibine A (tweede trimester, veertien tot twintig weken).

Tabel 1 geeft een overzicht van de screeningsstrategieën. De basisstrategieën zijn in de tabel gearceerd. Van de supplementaire strategieën (voor bepaalde subgroepen) worden de resultaten wel opgenomen in de overzichtstabellen 4-9 maar niet in de figuren.

Basisstrategieën

- 1 Alle zwangere vrouwen krijgen screening met de NT-test aangeboden. Het bestaande aanbod (aan zwangeren van 36 jaar en ouder) vervalt.
- 2 Alle zwangere vrouwen krijgen screening met de dubbeltest aangeboden. Het bestaande aanbod vervalt.
- 3 Alle zwangeren krijgen screening met de combinatietest aangeboden. Het bestaande aanbod vervalt.
- 4 Alle zwangeren krijgen screening met de tripeltest aangeboden. Het bestaande aanbod vervalt.
- 5 Alle zwangeren krijgen screening met de quadrupeltest aangeboden. Het bestaande aanbod vervalt.
- 6 Alle zwangeren krijgen screening met de geïntegreerde test aangeboden. Het bestaande aanbod vervalt.
- 7 9a. Zwangere vrouwen van 36 jaar en ouder krijgen invasieve diagnostiek aangeboden: naar keuze een vlokcentest (in het eerste trimester) of een vruchtwaterpunctie (in het tweede trimester). Vrouwen jonger dan 36 jaar krijgen geen screening aangeboden. Dit is de in Nederland bestaande benadering van leeftijdscreening. In de analyse is aangenomen dat 74 procent van de vrouwen kiest voor een vruchtwaterpunctie en 26 procent voor een vlokcentest (WPD03).

Tabel 1 Overzicht van strategieën.

Strategie	Leeftijdsgrens	Test groep onder leeftijdsgrens	Test groep boven leeftijdsgrens
1	geen	n.v.t.	NT-meting
2	geen	n.v.t.	dubbeltest
3	geen	n.v.t.	combinatietest
4	geen	n.v.t.	tripeltest
5	geen	n.v.t.	quadrupeltest
6	geen	n.v.t.	geïntegreerde test
1a	36 jaar	geen	NT-meting
2a	36 jaar	geen	dubbeltest
3a	36 jaar	geen	combinatietest
4a	36 jaar	geen	tripeltest
5a	36 jaar	geen	quadrupeltest
6a	36 jaar	geen	geïntegreerde test
7a	36 jaar	geen	vlokkentest
8a	36 jaar	geen	vruchtwaterpunctie
9a	36 jaar	geen	vlokkentest of vruchtwaterpunctie
1b	36 jaar	NT-meting	vlokkentest
2b	36 jaar	dubbeltest	vlokkentest
3b	36 jaar	combinatietest	vlokkentest
4b	36 jaar	tripeltest	vruchtwaterpunctie
5b	36 jaar	quadrupeltest	vruchtwaterpunctie
6b	36 jaar	geïntegreerde test	vruchtwaterpunctie
1c	36 jaar	NT-meting	NT-meting of vlokkentest
2c	36 jaar	dubbeltest	dubbeltest of vlokkentest
3c	36 jaar	combinatietest	combinatietest of vlokkentest
4c	36 jaar	tripeltest	tripeltest of vruchtwaterpunctie
5c	36 jaar	quadrupeltest	quadrupeltest of vruchtwaterpunctie
6c	36 jaar	geïntegreerde test	geïntegreerde test of vruchtwaterpunctie
1d	30 jaar	geen	NT-meting
2d	30 jaar	geen	dubbeltest
3d	30 jaar	geen	combinatietest
4d	30 jaar	geen	tripeltest
5d	30 jaar	geen	quadrupeltest
6d	30 jaar	geen	geïntegreerde test

Aannames

Aanbod en gedrag

Onderstaande aannames zijn louter ter wille van de vergelijkbaarheid gemaakt. Een normatieve stellingname die haaks zou staan op het doel van de screening (handelingsopties verschaffen aan hen die daar prijs op stellen) mag er niet in worden gelezen.

- Aangenomen is dat alle vrouwen ingaan op een hun gedaan screeningsaanbod, dat alle deelneemsters met een afwijkende testuitslag besluiten tot het ondergaan van invasieve diagnostiek en dat alle vrouwen bij wie een foetus met downsyndroom is vastgesteld, besluiten tot het laten afbreken van de zwangerschap. In een alternatieve analyse wordt gezien of en hoe de resultaten veranderen als 50 procent van de zwangere vrouwen deelneemt aan de screening (terwijl alle zwangeren pre-test counseling krijgen) en als 90 procent van degenen met een afwijkende testuitslag besluit tot het ondergaan van invasief vervolgonderzoek en als na vaststelling van de diagnose 90 procent besluit tot zwangerschapsafbreking.
- Aangenomen is dat na een niet-afwijkende testuitslag geen invasieve diagnostiek plaatsheeft.
- In het tweede trimester bestaat de invasieve diagnostiek uit vruchtwateronderzoek. Dit geldt ook voor de geïntegreerde test, want de uitkomst ervan komt pas in het tweede trimester. In het eerste trimester bestaat de invasieve diagnostiek uit een vlokcentest. De mogelijkheid dat zwangere vrouwen na een niet-invasieve test met een afwijkende uitslag in het eerste trimester kiezen voor een vruchtwaterpunctie als vervolgonderzoek is in de analyse buiten beschouwing gelaten.

Afkappunten

- Uitgegaan is van een afkappunt (grenswaarde) van 1:250 voor niet-invasieve tests. Dit wil zeggen dat een uit de test blijvende kans van 1:250 of groter op een levendgeboren kind met downsyndroom als een afwijkende uitslag wordt beschouwd. Voor een deel van de scenario's is tevens een berekening opgenomen waarin is uitgegaan van een aantal hoger en lager gelegen afkappunten (1:100, 1:150, 1:175, 1:200 en 1:350).
- In het bestaande aanbod (leeftijdsscreening) is de leeftijd van de vrouw het afkappunt: vrouwen die in de achttiende week van de zwangerschap 36 jaar of ouder zijn, krijgen een vruchtwaterpunctie of vlokcentest aangeboden.

Miskraamkans

- De kans op een door de procedure veroorzaakte miskraam is gesteld op één procent, zowel voor vruchtwaterpuncties als vlokkentests. Deze aanname is gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur.
- De kans op een spontane miskraam bij een foetus met downsyndroom is gesteld op 31 procent vanaf het tijdstip van een vlokkentest en op 24 procent vanaf het tijdstip van een vruchtwaterpunctie (Mor99, Spe01). Voor niet-aangedane zwangerschappen zijn deze kansen gesteld op 1,5 respectievelijk 1,2 procent (Liu87).
- Geen rekening is gehouden met de samenhang tussen enerzijds de leeftijd van de moeder en de hoogte van de testuitslagen en anderzijds de kans op een miskraam.

Aantallen

- In de berekening van het aantal aangedane en niet-aangedane zwangerschappen (wel of geen foetus met downsyndroom) is het aantal levendgeborenen in Nederland in 2002 (202.083 levendgeborenen, bron CBS) vermenigvuldigd met de leeftijds specifieke kans op een levendgeboren kind met downsyndroom $p(MA) = 1 / (1 + \exp(7,330 - 4,211 / (1 + \exp(-0,282 * (MA - 37,23))))))$, waarbij MA de leeftijd van de moeder is (Mor02). Vervolgens zijn de aantallen geboortes per leeftijd van de moeder gecorrigeerd aangezien het CBS de leeftijd van de moeder bij de geboorte neemt, terwijl het bestaande aanbod geldt voor vrouwen die in de achttiende week van de zwangerschap 36 jaar of ouder zijn. Het aantal zwangerschappen in het eerste en tweede trimester is vervolgens gecorrigeerd voor de kans op een spontane miskraam bij wel of niet aangedane zwangerschappen.
- Via de screening worden behalve foetussen met downsyndroom evenveel foetussen met andere chromosoomafwijkingen vastgesteld. Hiermee is in de analyse geen rekening gehouden.

Testkarakteristieken

- Voor de karakteristieken van de niet-invasieve tests is gebruikgemaakt van (leeftijd-specifieke) sensitiviteiten en specificiteiten. Deze zijn berekend met behulp van multivariaat normale verdelingen. De relevante gegevens staan vermeld in tabel 2. Hierbij is uitgegaan van een echoscopisch bepaalde zwangerschapsduur en een correctie voor het gewicht van de moeder. Om rekentechnische redenen is bij de standaarddeviaties het gemiddelde van de standaarddeviaties van aangedane en niet-aangedane zwangerschappen genomen; hetzelfde geldt voor de correlaties.
- Voor vruchtwaterpunctie en vlokkentest is zowel de sensitiviteit als de specificiteit voor alle leeftijden gesteld op 100 procent. De vlokkentest geeft in ongeveer vijf procent van de gevallen geen uitsluitsel. Aangenomen is dat in dit geval steeds als nog vruchtwaterpunctie wordt gedaan.

Tabel 2 Testeigenschappen. Aangenomen wordt dat de serumtests in het eerste trimester in de twaalfde zwangerschapsweek gebeuren. Bron Cuc03.

Gemiddelde	Downsyndroom	Niet-downsyndroom
log(2 nd trim. AFP)	-0,1370	0
log(2 nd trim. vrij β -hCG)	0,3620	0
log(2 nd trim. uE3)	-0,1370	0
log(2 nd trim. inhibine-A)	0,2672	0
log(1 st trim. vrij β -hCG)	0,3120	0
log(1 st trim. PAPP-A)	-0,2080	0
log(1 st trim. NT)	0,3070	0

Standaarddeviatie	Downsyndroom	Niet-downsyndroom	Gemiddeld
log(2 nd trim. AFP)	0,1628	0,1449	0,1539
log(2 nd trim. vrij β -hCG)	0,3168	0,2624	0,2896
log(2 nd trim. uE3)	0,1750	0,1285	0,1518
log(2 nd trim. inhibine-A)	0,2694	0,2176	0,2435
log(1 st trim. vrij β -hCG)	0,2739	0,2699	0,2719
log(1 st trim. PAPP-A)	0,3195	0,2461	0,2828
log(1 st trim. NT)	0,2296	0,1039	0,1668

Correlatie	Downsyndroom	Niet-downsyndroom	Gemiddeld
log(AFP)-log(vrij β -hCG 2 nd)	0,181	0,083	0,132
log(AFP)-log(uE3)	0,372	0,179	0,2755
log(AFP)-log(inhibine)	0,080	0,160	0,120
log(AFP)-log(PAPP-A)	0,070	0,051	0,061
log(AFP)-log(NT)	0	0	0
log(vrij β -hCG 2 nd)-log(uE3)	-0,094	-0,062	-0,078
log(vrij β -hCG 2 nd)-log(inhibine)	0,370	0,320	0,345
log(vrij β -hCG 2 nd)-log(PAPP-A)	-0,300	0,140	-0,08
log(vrij β -hCG 2 nd)-log(NT)	0	0	0
log(uE3)-log(inhibine)	-0,130	0,010	-0,0015
log(uE3)-log(PAPP-A)	0,370	0,150	0,260
log(uE3)-log(NT)	0	0	0
log(Inhibine)-log(PAPP-A)	-0,180	0,066	-0,057
log(Inhibine)-log(NT)	0	0	0
log(vrij β -hCG 1 st)-log(PAPP-A)	0,194	0,199	0,1965
log(vrij β -hCG 1 st)-log(NT)	0	0	0
log(PAPP-A)-log(NT)	0	0	0

Kosten

Benadrukt zij dat de analyse uitsluitend betrekking heeft op de kosten van het screenen (inclusief de daaruit voortvloeiende kosten van invasieve diagnostiek en abortus provocatus) en niet op eventuele besparingen op zorgkosten en maatschappelijke kosten bij een verminderd voorkomen van downsyndroom.

Onderstaande aannames zijn gebaseerd op ongelijksoortige bronnen. Deels kon worden uitgegaan van geldende tarieven – die overigens niet altijd overeenkomen met de kostprijs – deels moesten de kosten zo goed mogelijk worden geschat (zie Tabel 3 Kosten (in € 2003) van screening, diagnostiek en selectieve abortus.). Verder is geen rekening gehouden met een schaaleffect: als screening landelijk ingevoerd wordt kunnen de kosten per eenheid zeer sterk dalen.

- *Laboratorium.* De kosten voor de (eerstetrimester-)dubbeltest en de tripeltest heeft het RIVM geschat op € 21,20 respectievelijk € 29,88. De voor de quadrupeeltest bijkomende kosten van de inhibine-A reagentia zijn gesteld op € 15,88. De voor de geïntegreerde test bijkomende kosten van de PAPP-A reagentia zijn gesteld op € 12,52. Hierbij komen € 11,50 voor een bloedafname en € 1,28 voor de kansberekening.
- *Echoscopie.* De kosten van NT-meting zijn gesteld op € 68,07. De kosten van de ‘termijnecho’ (voor precieze bepaling van de zwangerschapsduur) zijn gesteld op € 38,00. Aangenomen is dat een termijnecho wordt uitgevoerd bij veertig procent van de zwangere vrouwen. Verondersteld is dat bij mede op NT-meting gebaseerde screening geen termijnecho nodig is. In het basisscenario wordt aangenomen dat zwangere vrouwen geen termijnecho en tweedetrimesterechoscopie wordt aangeboden. In een alternatieve analyse wordt aangenomen dat er wél sprake is van beide routine-echo’s. Bij mede op NT-meting gebaseerde screening is dan geen termijnecho nodig en bij mede op een AFP-bepaling gebaseerde screening is dan – zo wordt aangenomen – geen tweedetrimesterecho nodig. De kosten van een tweedetrimesterecho worden gelijkgesteld aan die van een termijnecho (€ 38,00).
- *Counseling.* Voor pre-test counseling worden de kosten van tien minuten counseling (€ 6,05 uitgaande van schaal RRAZ 10) aangenomen). Eenzelfde bedrag wordt opgeteld bij de kosten van de niet-invasieve tests voor post-test counseling.
- *Invasieve diagnostiek.* Het CTG-tarief voor vruchtwaterpunctie of vlokcentest en chromosoomonderzoek tezamen is € 644,70. Hierbij is de counseling inbegrepen.
- *Vaste kosten.* Voor de landelijke organisatiekosten (bestuur, bijscholing, kwaliteitsbewaking, evaluatie) wordt een stelpost van € 500 000 per jaar aangenomen.
- *Abortus provocatus.* Voor de kosten van abortus provocatus in het eerste trimester wordt het CTG-tarief voor een curettage van € 281,70 verhoogd met een bedrag van € 354,60 voor verpleegdagen. Voor de kosten in het tweede trimester wordt het

CTG-tarief voor een partus immaturus van € 590,18 verhoogd met een bedrag van € 916,60 voor verpleegdagen.

Tabel 3 Kosten (in € 2003) van screening, diagnostiek en selectieve abortus.

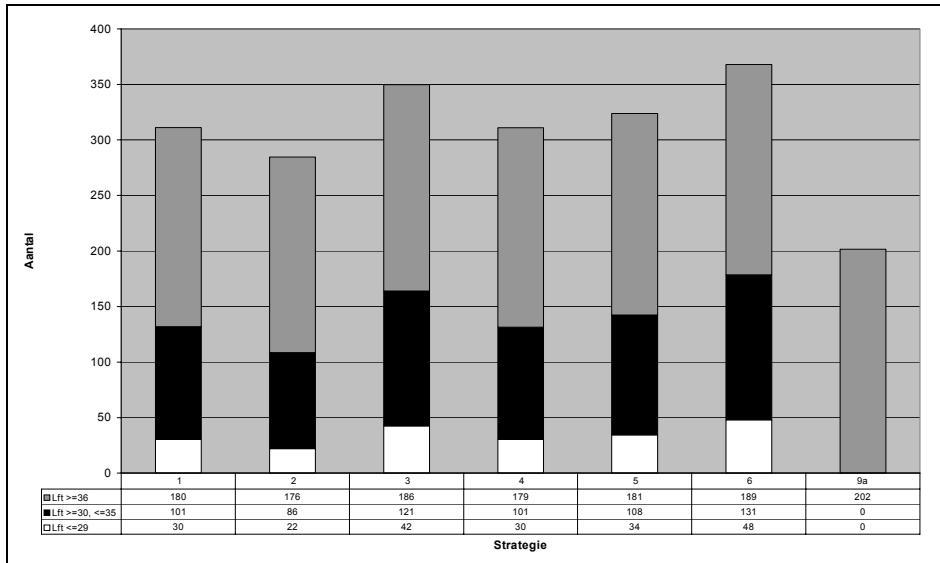
Termijnecho	38,00
Vaste kosten voor de landelijke organisatie	500 000,00
Pre-test counseling	6,05
Combinatietest + counseling (1 ^e trimester)	108,10
Tripeltest + counseling (2 ^e trimester)	48,71
Quadrupeltest + counseling (2 ^e trimester)	64,59
Geïntegreerde test + counseling (1 ^e en 2 ^e trimester)	140,80
Vruchtwaterpunctie + karyotypering + counseling	644,70
Vlokkentest+ karyotypering + counseling	644,70
Abortus provocatus eerste trimester	636,30
Abortus provocatus tweede trimester	1 506,78

Alternatieve scenario's

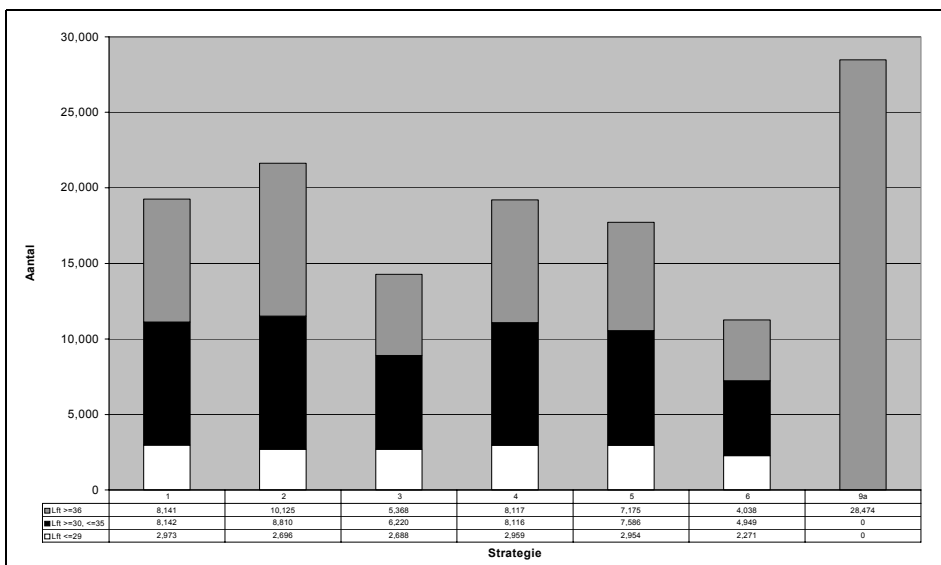
Naast het basisscenario zijn de volgende alternatieve scenario's geanalyseerd:

- a 50 Procent van de zwangere vrouwen neemt deel aan de screening (terwijl alle zwangere vrouwen pre-test counseling krijgen), 90 procent van de testpositieven kiest voor invasief vervolgonderzoek en na vaststelling van de diagnose 'downsyndroom' besluit 90 procent tot zwangerschapsafbreking
- b Er is een algemeen aanbod van termijn- en tweedetrimesterechoscopie, zoals de verloskundigen, huisartsen en gynaecologen in 2003 hebben voorgesteld (Vad03).

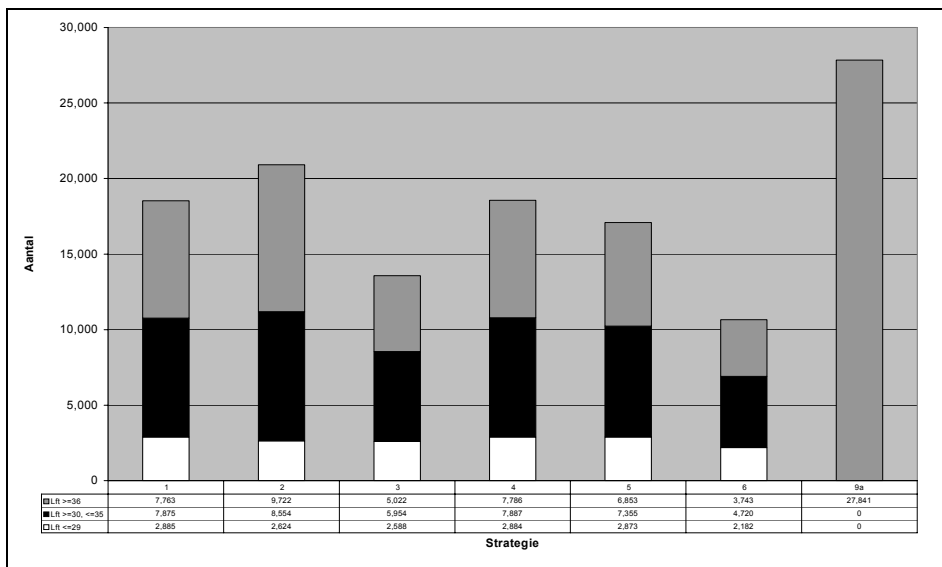
Resultaten



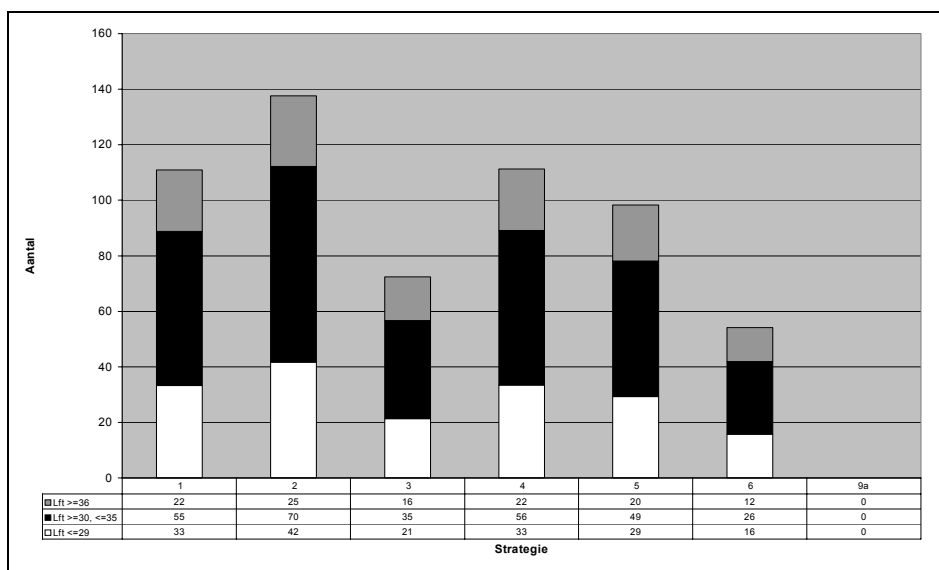
Figuur 1 Vastgestelde foetussen met downsyndroom. Aantal via screening vastgestelde zwangerschappen waarbij sprake is van downsyndroom die (tenzij wordt besloten tot zwangerschapsafbreking) zullen leiden tot een levendgeboren kind.



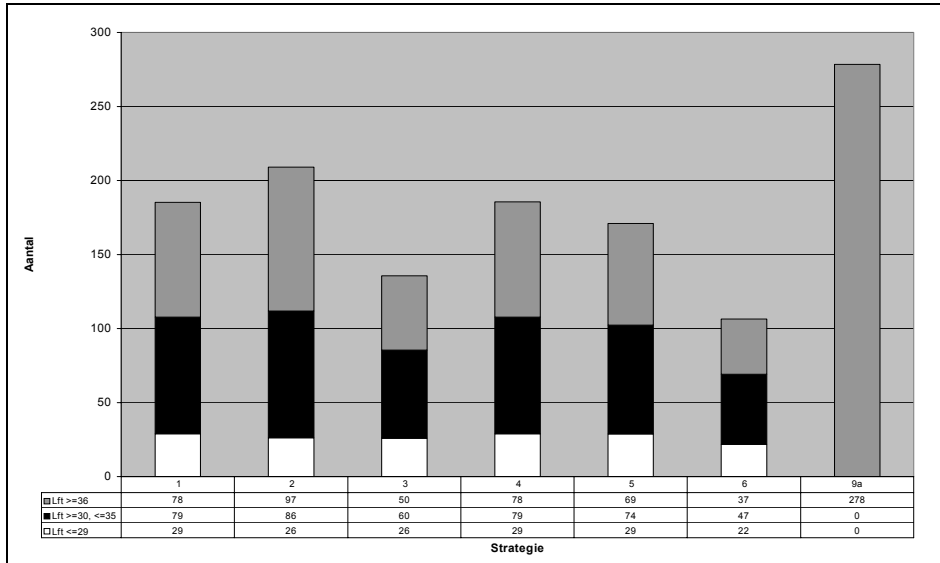
Figuur 2 Invasieve diagnostiek. Aantal vruchtwaterpuncties of vlokentests uitgevoerd als vervolgonderzoek na een afwijkende screeningstest of als direct aanbod aan zwangeren van 36 jaar en ouder. NB De aantallen hebben betrekking op zwangerschappen die (tenzij wordt besloten tot zwangerschapsafbreking) zullen leiden tot een levendgeboren kind (gecorrigeerd voor de kans op spontane miskraam). Het werkelijke aantal uitgevoerde invasieve procedures (niet gecorrigeerd voor de kans op een spontane miskraam) is vermeld in de overzichtstabellen.



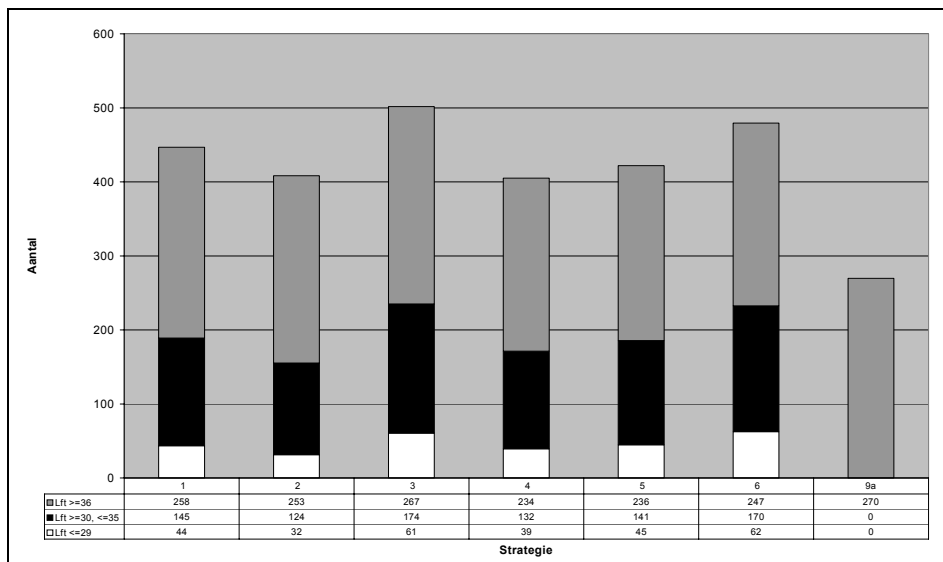
Figuur 3 Fout-positieve resultaten. Aantal zwangere vrouwen met een fout-positieve testuitslag, respectievelijk vrouwen van 36 jaar en ouder zonder aangedane zwangerschap die onder het bestaande aanbod een vruchtwaterpunctie of vlokkentest ondergaan. De aantallen hebben betrekking op zwangerschappen die (tenzij wordt besloten tot zwangerschapsafbreking) zullen leiden tot een levendgeboren kind.



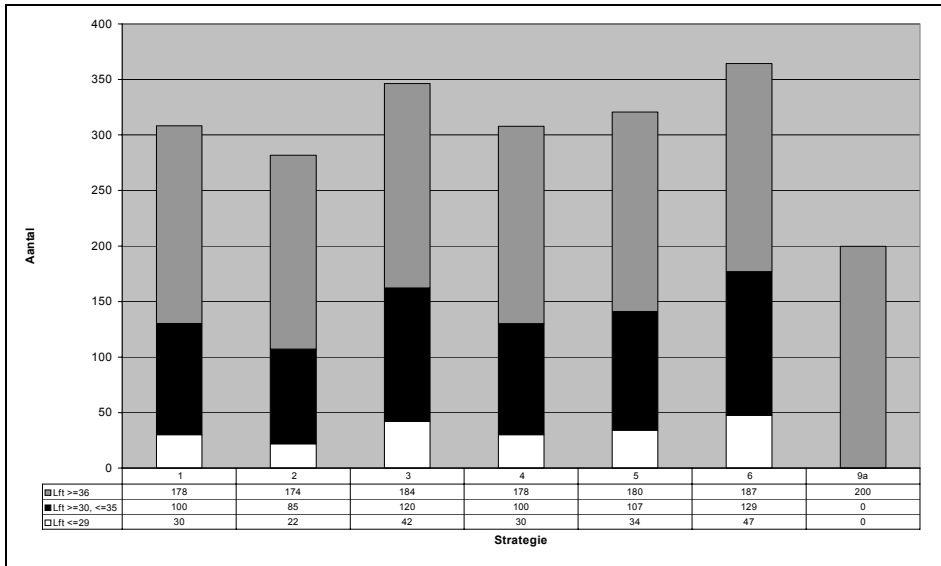
Figuur 4 Fout-negatieve resultaten. Aantal zwangeren met een niet-afwijkende testuitslag die desondanks een levendgeboren kind met downsyndroom krijgen.



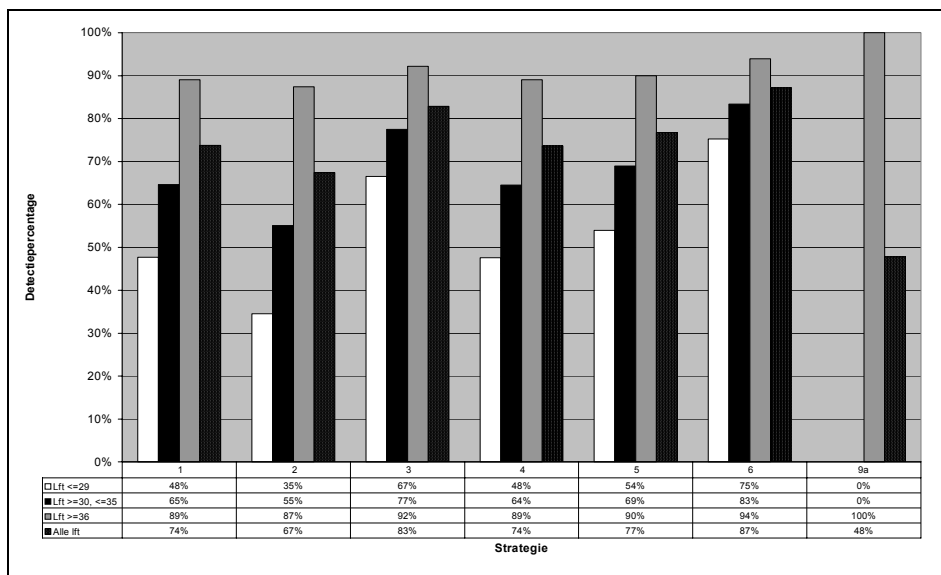
Figuur 5 Iatrogene miskramen. Aantal door de procedure (vruchtwaterpunctie of vlokkentest) veroorzaakte miskramen in niet-aangedane zwangerschappen die zonder de screening zouden hebben geleid tot een levendgeboren kind.



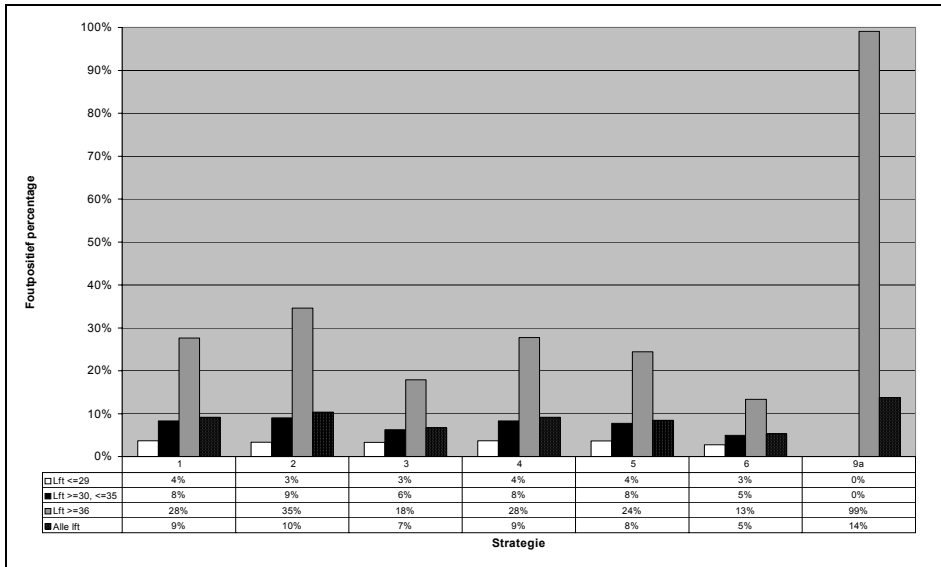
Figuur 6 Abortus provocatus wegens downsyndroom (totaal). Aantal afgebroken zwangerschappen vanwege vaststelling van een foetus met downsyndroom, inclusief de om die reden afgebroken zwangerschappen die anders zouden hebben geleid tot een spontane miskraam.



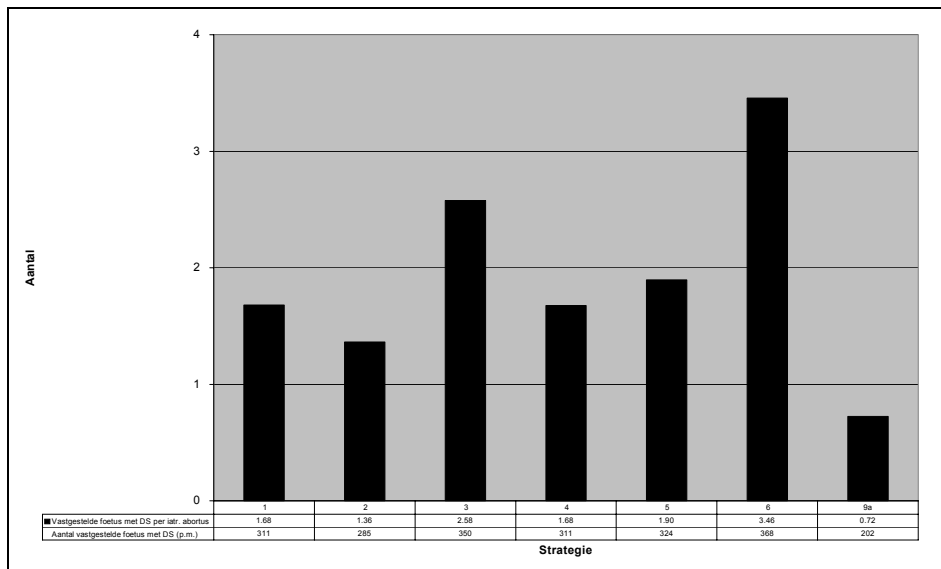
Figuur 7 *Idem (exclusief spontane miskramen)*. Aantal afgebroken zwangerschappen vanwege vaststelling van een foetus met downsyndroom, afgezien van de om die reden afgebroken zwangerschappen die anders zouden hebben geleid tot een spontane miskraam.



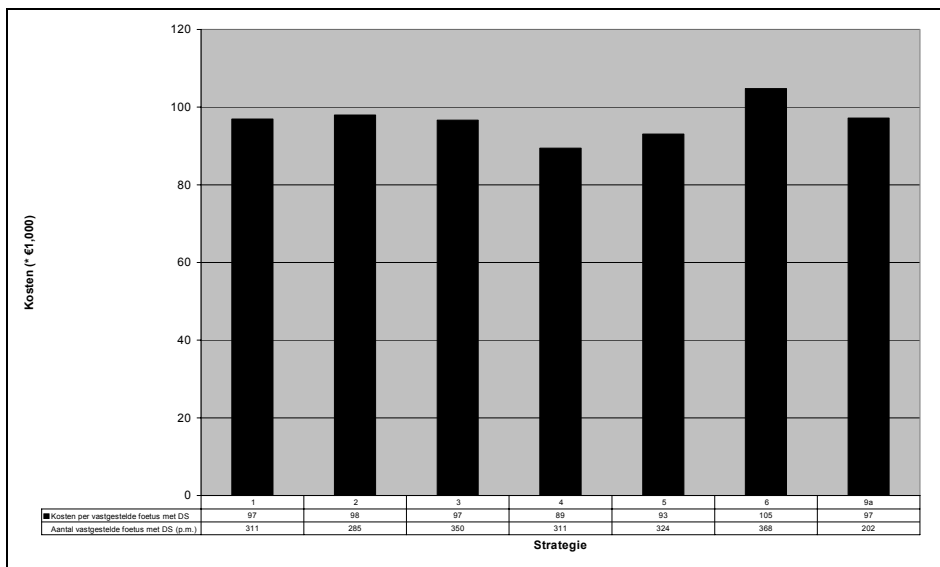
Figuur 8 *Detectiepercentage*. Aantal zwangerschappen met downsyndroom vastgesteld via screening gedeeld door het totale aantal zwangerschappen met downsyndroom.



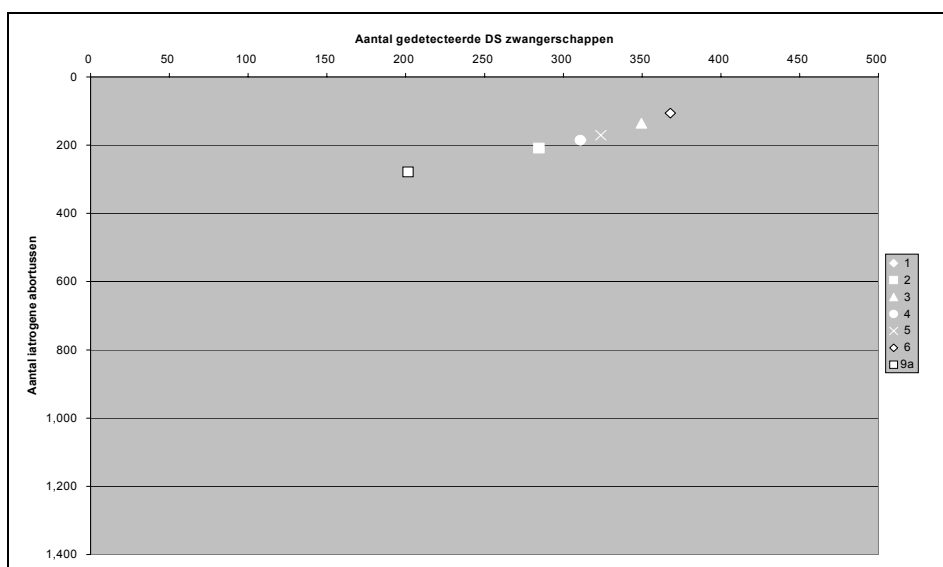
Figuur 9 FPR. Fout-positieve testuitslagen als percentage van het totale aantal niet-aangedane zwangerschappen.



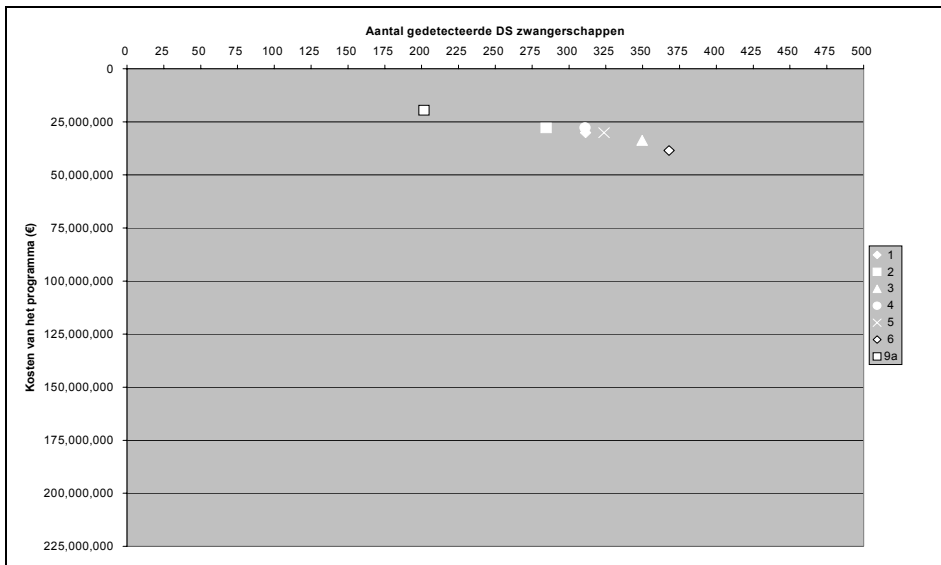
Figuur 10 Detectie/miskraamratio. Aantal vastgestelde foetussen met downsyndroom (afgezien van de aangedane zwangerschappen die tot een spontane miskraam zouden hebben geleid) per miskraam door invasieve diagnostiek.



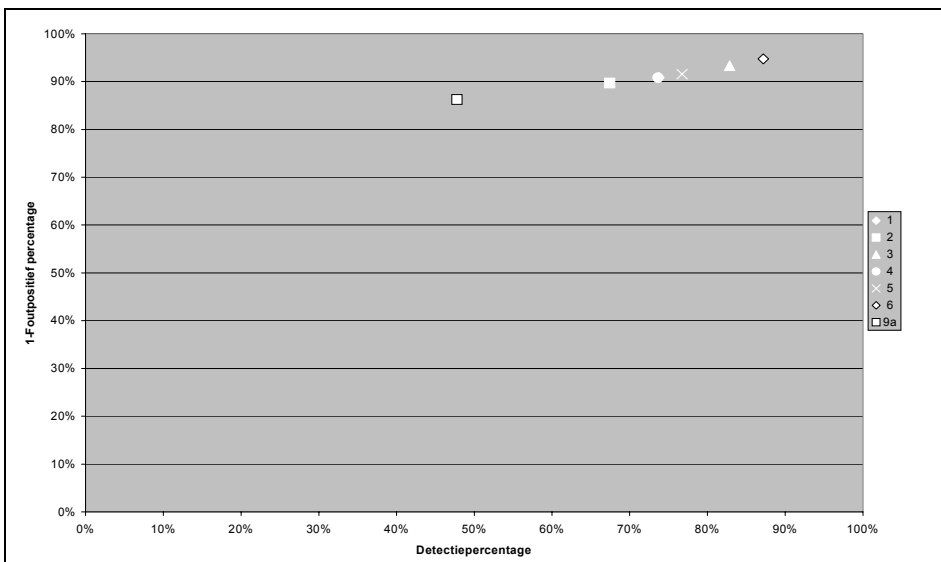
Figuur 11 Kosten/detectieratio. Kosten van de screening (in eenheden van € 1 000) per vastgestelde foetus met downsyndroom (afgezien van de aangedane zwangerschappen die tot een spontane miskraam zouden hebben geleid).



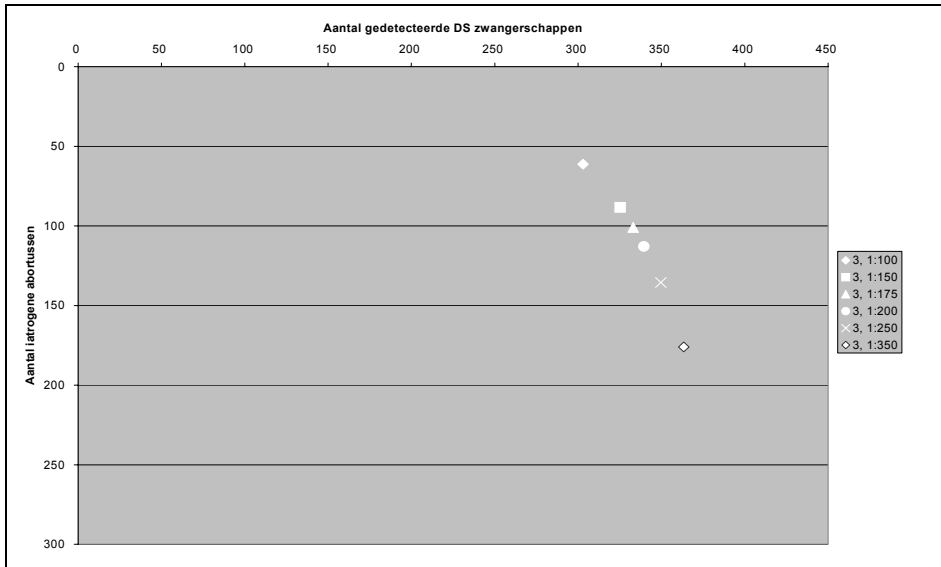
Figuur 12 Detectie/miskraamverhouding (absoluut). Aantal vastgestelde foetussen met downsyndroom (afgezien van de aangedane zwangerschappen die in een spontane miskraam zouden zijn geëindigd), afgezet tegen het aantal door de procedure veroorzaakte miskramen.



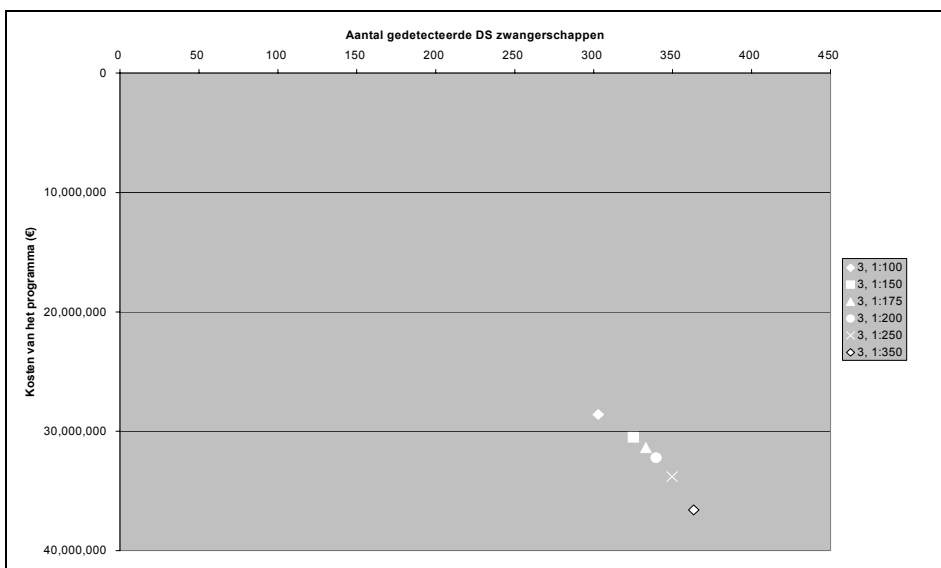
Figuur 13 Kosten/detectieverhouding (absoluut). Aantal vastgestelde foetussen met downsyndroom (afgezien van de aangedane zwangerschappen die tot een spontane miskraam zouden hebben geleid) afgezet tegen de kosten van screenen in €.



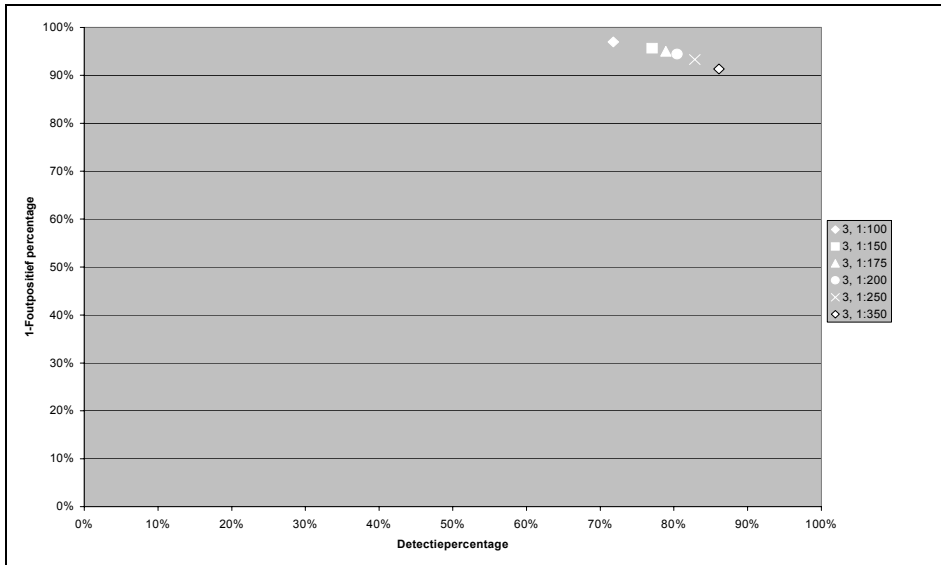
Figuur 14 Verhouding tussen het detectiepercentage en het 1 - fout-positiefpercentage (specificiteit).



Figuur 15 Combinatietest met afkappunten variërend van 1:100 tot 1:300. Aantal vastgestelde foetussen met downsyndroom (afgezien van de aangedane zwangerschappen die tot een spontane miskraam zouden hebben geleid) afgezet tegen het aantal door de procedure veroorzaakte miskramen.



Figuur 16 Combinatietest met afkappunten variërend van 1:100 tot 1:350. Aantal vastgestelde foetussen met downsyndroom (afgezien van de aangedane zwangerschappen die tot een spontane miskraam zouden hebben geleid) afgezet tegen de kosten van de screening in €.



Figuur 17 Combinatietest met afkappunt variërend van 1:100 tot 1:350. Verhouding sensitiviteit en specificiteit.

Analyses in tabelvorm

Tabel 4 (basisscenario, algemeen) geeft een overzicht van de belangrijkste uitkomsten van het basisscenario. In tabel 5 worden dezelfde uitkomsten gegeven, maar dan per 10 000 gescreende vrouwen.

De tabellen 6-9 geven op dezelfde wijze een overzicht van de uitkomsten van de alternatieve scenario's.

Tabel 4 Basisscenario. Overzichtstabel algemeen.

Alle leeftijden													
Scenario	Aantal vrouwen gescreend	Invas.diagn. (geschaald)	Invas.diagn. (feitelijk)	Detectie DS (geschaald)	latrog.mifskr. (geschaald)	Fout-negat. (geschaald)	Detectie-percentage	FPR %	Kosten mln.€	Kosten/detect ratio (gesch.)	Det./mis-kraam ratio (gesch.)	Fout-positief (geschaald)	Select. abortus (geschaald)
1	205.344	18.834	19.256	311	185	111	74%	9%	30,2	96.923	1,68	18.523	308
2	205.344	21.185	21.631	285	209	138	67%	10%	27,9	97.970	1,36	20.901	282
3	205.344	13.913	14.277	350	136	72	83%	7%	33,8	96.637	2,58	13.563	346
4	204.666	18.868	19.192	311	186	111	74%	9%	27,8	89.439	1,68	18.557	308
5	204.666	17.405	17.715	324	171	98	77%	8%	30,1	93.035	1,90	17.082	321
6	204.666	11.013	11.259	368	106	54	87%	5%	38,5	104.752	3,46	10.645	364
1a	28.557	7.942	8.141	180	78	22	43%	4%	8,4	46.757	2,31	7.763	178
2a	28.557	9.898	10.125	176	97	25	42%	5%	9,2	52.193	1,81	9.722	174
3a	28.557	5.208	5.368	186	50	16	44%	2%	7,5	40.311	3,70	5.022	184
4a	28.444	7.966	8.117	179	78	22	43%	4%	8,1	44.993	2,31	7.786	178
5a	28.444	7.035	7.175	181	69	20	43%	3%	7,9	43.678	2,65	6.853	180
6a	28.444	3.933	4.038	189	37	12	45%	2%	7,7	40.415	5,06	3.743	187
7a	28.557	28.043	28.557	202	278	-	48%	14%	20,1	99.750	0,72	27.841	200
8a	28.444	28.043	28.444	202	278	-	48%	14%	19,4	96.262	0,72	27.841	200
9a	28.474	28.043	28.474	202	278	-	48%	14%	19,6	97.169	0,72	27.841	200
1b	205.344	38.934	39.672	333	386	89	79%	19%	41,9	125.659	0,86	38.601	330
2b	205.344	39.329	40.063	310	390	112	73%	19%	38,8	125.153	0,79	39.020	307
3b	205.344	36.748	37.466	365	364	57	87%	18%	46,4	126.998	1,00	36.382	362
4b	204.666	38.945	39.519	333	386	89	79%	19%	39,1	117.528	0,86	38.612	330
5b	204.666	38.413	38.984	344	381	78	82%	19%	41,6	120.955	0,90	38.069	341
6b	204.666	35.123	35.665	380	347	42	90%	17%	50,3	132.293	1,09	34.743	376
1c	205.344	28.884	29.464	322	286	100	76%	14%	36,0	111.783	1,13	28.562	319
2c	205.344	30.257	30.847	297	300	125	70%	15%	33,3	112.142	0,99	29.960	294
3c	205.344	25.330	25.871	358	250	65	85%	12%	40,1	112.153	1,43	24.973	354
4c	204.666	28.907	29.355	322	286	100	76%	14%	33,5	103.966	1,13	28.585	319
5c	204.666	27.909	28.350	334	276	88	79%	14%	35,9	107.417	1,21	27.576	331
6c	204.666	23.068	23.462	374	227	48	89%	11%	44,4	118.748	1,65	22.694	370
1d	125.271	15.919	16.283	281	156	78	67%	8%	21,7	77.325	1,80	15.638	278
2d	125.271	18.539	18.935	263	183	96	62%	9%	21,1	80.489	1,44	18.277	260
3d	125.271	11.283	11.588	307	110	51	73%	5%	22,8	74.218	2,80	10.976	304
4d	124.844	15.954	16.233	281	157	78	66%	8%	20,3	72.177	1,79	15.673	278
5d	124.844	14.498	14.762	289	142	69	69%	7%	21,3	73.593	2,04	14.208	287
6d	124.844	8.784	8.987	320	85	38	76%	4%	25,3	78.934	3,78	8.464	317
3,1:100	205.344	6.431	6.660	303	61	119	72%	3%	28,6	94.435	4,94	6.128	300
3,1:150	205.344	9.169	9.450	325	88	97	77%	4%	30,5	93.805	3,68	8.844	322
3,1:175	205.344	10.435	10.739	333	101	89	79%	5%	31,4	94.237	3,30	10.102	330
3,1:200	205.344	11.644	11.969	339	113	83	80%	6%	32,2	94.906	3,00	11.304	336
3,1:250	205.344	13.913	14.277	350	136	72	83%	7%	33,8	96.637	2,58	13.563	346
3,1:350	205.344	17.976	18.408	363	176	59	86%	9%	36,6	100.703	2,06	17.613	360

Tabel 5 Basisscenario. Overzichtstabel per 10.000 gescreende vrouwen.

Alle leeftijden per 10.000 gescreend													
Scenario	Aantal vrouwen gescreend	Invas.diagn. (geschaald)	Invas.diagn. (feitelijk)	Detectie DS (geschaald)	latrog. (geschaald)	Fout-negat. (geschaald)	Detectie-percentage	FPR %	Kosten mln.€	Kosten/detect ratio (gesch.)	Det./mis-kraam ratio (gesch.)	Fout-positief (geschaald)	Select. abortus (geschaald)
1	10.000	917	938	15	9	5	74%	9%	1,5	4.720	1,68	902	15
2	10.000	1.032	1.053	14	10	7	67%	10%	1,4	4.771	1,36	1.018	14
3	10.000	678	695	17	7	4	83%	7%	1,6	4.706	2,58	661	17
4	10.000	922	938	15	9	5	74%	9%	1,4	4.370	1,68	907	15
5	10.000	850	866	16	8	5	77%	8%	1,5	4.546	1,90	835	16
6	10.000	538	550	18	5	3	87%	5%	1,9	5.118	3,46	520	18
1a	10.000	2.781	2.851	63	27	8	43%	4%	2,9	16.373	2,31	2.718	62
2a	10.000	3.466	3.546	62	34	9	42%	5%	3,2	18.277	1,81	3.404	61
3a	10.000	1.824	1.880	65	18	6	44%	2%	2,6	14.116	3,70	1.759	64
4a	10.000	2.800	2.854	63	27	8	43%	4%	2,8	15.818	2,31	2.737	62
5a	10.000	2.473	2.523	64	24	7	43%	3%	2,8	15.355	2,65	2.409	63
6a	10.000	1.383	1.420	67	13	4	45%	2%	2,7	14.208	5,06	1.316	66
7a	10.000	9.820	10.000	71	97	-	48%	14%	7,0	34.930	0,72	9.749	70
8a	10.000	9.859	10.000	71	98	-	48%	14%	6,8	33.842	0,72	9.788	70
9a	10.000	9.849	10.000	71	98	-	48%	14%	6,9	34.126	0,72	9.778	70
1b	10.000	1.896	1.932	16	19	4	79%	19%	2,0	6.119	0,86	1.880	16
2b	10.000	1.915	1.951	15	19	5	73%	19%	1,9	6.095	0,79	1.900	15
3b	10.000	1.790	1.825	18	18	3	87%	18%	2,3	6.185	1,00	1.772	18
4b	10.000	1.903	1.931	16	19	4	79%	19%	1,9	5.742	0,86	1.887	16
5b	10.000	1.877	1.905	17	19	4	82%	19%	2,0	5.910	0,90	1.860	17
6b	10.000	1.716	1.743	19	17	2	90%	17%	2,5	6.464	1,09	1.698	18
1c	10.000	1.407	1.435	16	14	5	76%	14%	1,8	5.444	1,13	1.391	16
2c	10.000	1.473	1.502	14	15	6	70%	15%	1,6	5.461	0,99	1.459	14
3c	10.000	1.234	1.260	17	12	3	85%	12%	2,0	5.462	1,43	1.216	17
4c	10.000	1.412	1.434	16	14	5	76%	14%	1,6	5.080	1,13	1.397	16
5c	10.000	1.364	1.385	16	13	4	79%	14%	1,8	5.248	1,21	1.347	16
6c	10.000	1.127	1.146	18	11	2	89%	11%	2,2	5.802	1,65	1.109	18
1d	10.000	1.271	1.300	22	12	6	67%	8%	1,7	6.173	1,80	1.248	22
2d	10.000	1.480	1.512	21	15	8	62%	9%	1,7	6.425	1,44	1.459	21
3d	10.000	901	925	25	9	4	73%	5%	1,8	5.925	2,80	876	24
4d	10.000	1.278	1.300	22	13	6	66%	8%	1,6	5.781	1,79	1.255	22
5d	10.000	1.161	1.182	23	11	6	69%	7%	1,7	5.895	2,04	1.138	23
6d	10.000	704	720	26	7	3	76%	4%	2,0	6.323	3,78	678	25
3,1:100	10.000	313	324	15	3	6	72%	3%	1,4	4.599	4,94	298	15
3,1:150	10.000	447	460	16	4	5	77%	4%	1,5	4.568	3,68	431	16
3,1:175	10.000	508	523	16	5	4	79%	5%	1,5	4.589	3,30	492	16
3,1:200	10.000	567	583	17	6	4	80%	6%	1,6	4.622	3,00	551	16
3,1:250	10.000	678	695	17	7	4	83%	7%	1,6	4.706	2,58	661	17
3,1:350	10.000	875	896	18	9	3	86%	9%	1,8	4.904	2,06	858	18

Tabel 6 Scenario A. Lagere deelnamegraad. Overzichtstabel algemeen.

Alle leeftijden											
Scenario	Aantal vrouwen gescreend	Invas.diagn. (geschaald)	Invas.diagn. (feitelijk)	Detectie DS (geschaald)	latrog. miskr. (geschaald)	Fout-negat. (geschaald)	Kosten mln.€	Kosten/detect ratio (gesch.)	Det./mis-kraam ratio (gesch.)	Fout-positief (geschaald)	Select. abortus (geschaald)
1	102.672	8.475	8.665	156	83	55	15,3	98.235	1,87	9.261	125
2	102.672	9.533	9.734	142	94	69	14,1	98.848	1,51	10.450	114
3	102.672	6.261	6.424	175	61	36	17,3	98.758	2,86	6.782	140
4	102.333	8.491	8.636	155	84	56	14,1	90.678	1,86	9.279	125
5	102.333	7.832	7.972	162	77	49	15,3	94.503	2,11	8.541	130
6	102.333	4.956	5.066	184	48	27	19,7	107.131	3,84	5.323	148
1a	14.279	3.574	3.663	90	35	11	4,2	47.336	2,57	3.881	72
2a	14.279	4.454	4.556	88	44	13	4,6	52.022	2,01	4.861	71
3a	14.279	2.344	2.416	93	23	8	3,9	41.877	4,11	2.511	75
4a	14.222	3.585	3.653	90	35	11	4,1	45.450	2,56	3.893	72
5a	14.222	3.166	3.229	91	31	10	4,0	44.460	2,94	3.427	73
6a	14.222	1.770	1.817	95	17	6	4,0	42.217	5,62	1.872	76
7a	14.279	12.619	12.851	101	125	-	9,4	93.399	0,80	13.921	81
8a	14.222	12.619	12.800	101	125	-	9,1	90.126	0,80	13.921	81
9a	14.237	12.619	12.813	101	125	-	9,2	90.977	0,80	13.921	81
1b	102.672	17.520	17.852	167	174	44	20,4	122.730	0,96	19.301	134
2b	102.672	17.698	18.028	155	176	56	18,9	121.925	0,88	19.510	124
3b	102.672	16.536	16.860	183	164	28	22,8	124.727	1,12	18.191	147
4b	102.333	17.525	17.784	166	174	45	19,1	114.724	0,96	19.306	134
5b	102.333	17.286	17.543	172	171	39	20,4	118.329	1,00	19.035	138
6b	102.333	15.805	16.049	190	156	21	24,8	130.445	1,22	17.372	152
1c	102.672	12.998	13.259	161	129	50	17,9	110.902	1,25	14.281	129
2c	102.672	13.616	13.881	149	135	62	16,5	110.880	1,10	14.980	119
3c	102.672	11.399	11.642	179	112	32	20,0	112.029	1,59	12.486	143
4c	102.333	13.008	13.210	161	129	50	16,6	103.114	1,25	14.292	129
5c	102.333	12.559	12.757	167	124	44	17,8	106.776	1,35	13.788	134
6c	102.333	10.381	10.558	187	102	24	22,2	118.979	1,83	11.347	150
1d	62.636	7.163	7.327	140	70	39	10,9	77.780	2,00	7.819	113
2d	62.636	8.343	8.521	131	82	48	10,5	80.299	1,60	9.138	105
3d	62.636	5.077	5.215	154	49	26	11,6	75.660	3,11	5.488	123
4d	62.422	7.179	7.305	140	71	39	10,2	72.548	1,99	7.837	112
5d	62.422	6.524	6.643	145	64	34	10,7	74.269	2,26	7.104	116
6d	62.422	3.953	4.044	160	38	19	12,9	80.674	4,20	4.232	128
3,1:100	102.672	2.894	2.997	151	28	60	14,9	98.599	5,49	3.064	121
3,1:150	102.672	4.126	4.252	163	40	48	15,8	97.097	4,09	4.422	130
3,1:175	102.672	4.696	4.832	167	45	45	16,2	97.187	3,66	5.051	134
3,1:200	102.672	5.240	5.386	170	51	41	16,6	97.553	3,34	5.652	136
3,1:250	102.672	6.261	6.424	175	61	36	17,3	98.758	2,86	6.782	140
3,1:350	102.672	8.089	8.284	182	79	29	18,5	101.970	2,29	8.806	146

Tabel 7 Scenario A. Lagere deelnamegraad. Overzichtstabel per 10.000 gescreende vrouwen.

Alle leeftijden per 10.000 gescreend											
Scenario	Aantal vrouwen gescreend	Invas.diagn. (geschaald)	Invas.diagn. (feitelijk)	Detectie DS (geschaald)	latrog. abortus. (geschaald)	Fout-negat. (geschaald)	Kosten mln.€	Kosten/detect ratio (gesch.)	Det./mis-kraam ratio (gesch.)	Fout-positief (geschaald)	Select. abortus (geschaald)
1	10.000	825	844	15	8	5	1,5	9.568	1,87	902	12
2	10.000	929	948	14	9	7	1,4	9.628	1,51	1.018	11
3	10.000	610	626	17	6	4	1,7	9.619	2,86	661	14
4	10.000	830	844	15	8	5	1,4	8.861	1,86	907	12
5	10.000	765	779	16	8	5	1,5	9.235	2,11	835	13
6	10.000	484	495	18	5	3	1,9	10.469	3,84	520	14
1a	10.000	2.503	2.566	63	24	8	3,0	33.152	2,57	2.718	50
2a	10.000	3.120	3.191	62	31	9	3,2	36.434	2,01	3.404	49
3a	10.000	1.641	1.692	65	16	6	2,7	29.328	4,11	1.759	52
4a	10.000	2.520	2.568	63	25	8	2,9	31.957	2,56	2.737	51
5a	10.000	2.226	2.270	64	22	7	2,8	31.261	2,94	2.409	51
6a	10.000	1.244	1.278	67	12	4	2,8	29.684	5,62	1.316	53
7a	10.000	8.838	9.000	71	88	-	6,6	65.412	0,80	9.749	57
8a	10.000	8.873	9.000	71	88	-	6,4	63.370	0,80	9.788	57
9a	10.000	8.864	9.000	71	88	-	6,4	63.903	0,80	9.778	57
1b	10.000	1.706	1.739	16	17	4	2,0	11.954	0,96	1.880	13
2b	10.000	1.724	1.756	15	17	5	1,8	11.875	0,88	1.900	12
3b	10.000	1.611	1.642	18	16	3	2,2	12.148	1,12	1.772	14
4b	10.000	1.713	1.738	16	17	4	1,9	11.211	0,96	1.887	13
5b	10.000	1.689	1.714	17	17	4	2,0	11.563	1,00	1.860	13
6b	10.000	1.545	1.568	19	15	2	2,4	12.747	1,22	1.698	15
1c	10.000	1.266	1.291	16	13	5	1,7	10.802	1,25	1.391	13
2c	10.000	1.326	1.352	14	13	6	1,6	10.799	1,10	1.459	12
3c	10.000	1.110	1.134	17	11	3	2,0	10.911	1,59	1.216	14
4c	10.000	1.271	1.291	16	13	5	1,6	10.076	1,25	1.397	13
5c	10.000	1.227	1.247	16	12	4	1,7	10.434	1,35	1.347	13
6c	10.000	1.014	1.032	18	10	2	2,2	11.627	1,83	1.109	15
1d	10.000	1.144	1.170	22	11	6	1,7	12.418	2,00	1.248	18
2d	10.000	1.332	1.360	21	13	8	1,7	12.820	1,60	1.459	17
3d	10.000	811	833	25	8	4	1,9	12.079	3,11	876	20
4d	10.000	1.150	1.170	22	11	6	1,6	11.622	1,99	1.255	18
5d	10.000	1.045	1.064	23	10	6	1,7	11.898	2,26	1.138	19
6d	10.000	633	648	26	6	3	2,1	12.924	4,20	678	21
3,1:100	10.000	282	292	15	3	6	1,5	9.603	5,49	298	12
3,1:150	10.000	402	414	16	4	5	1,5	9.457	4,09	431	13
3,1:175	10.000	457	471	16	4	4	1,6	9.466	3,66	492	13
3,1:200	10.000	510	525	17	5	4	1,6	9.501	3,34	551	13
3,1:250	10.000	610	626	17	6	4	1,7	9.619	2,86	661	14
3,1:350	10.000	788	807	18	8	3	1,8	9.932	2,29	858	14

Tabel 8 Scenario B. Algemeen aanbod eerste- en tweedetrimesterechoscopie. Algemeen overzicht.

Alle leeftijden											
Scenario	Aantal vrouwen gescreend	Invas.diagn. (geschaald)	Invas.diagn. (feitelijk)	Detectie DS (geschaald)	latrog. abortus. (geschaald)	Fout-negat. (geschaald)	Kosten mln.€	Kosten/detect ratio (gesch.)	Det./mis-kraam ratio (gesch.)	Fout-positief (geschaald)	Select. abortus (geschaald)
1	205.344	18.834	19.256	311	185	111	41,6	133.689	1,68	18.523	308
2	205.344	21.185	21.631	285	209	138	39,3	138.179	1,36	20.901	282
3	205.344	13.913	14.277	350	136	72	45,2	129.359	2,58	13.563	346
4	204.666	18.868	19.192	311	186	111	39,3	126.365	1,68	18.557	308
5	204.666	17.405	17.715	324	171	98	41,6	128.482	1,90	17.082	321
6	204.666	11.013	11.259	368	106	54	38,5	104.752	3,46	10.645	364
1a	28.557	7.942	8.141	180	78	22	13,1	73.183	2,31	7.763	178
2a	28.557	9.898	10.125	176	97	25	13,9	79.118	1,81	9.722	174
3a	28.557	5.208	5.368	186	50	16	12,2	65.842	3,70	5.022	184
4a	28.444	7.966	8.117	179	78	22	12,8	71.517	2,31	7.786	178
5a	28.444	7.035	7.175	181	69	20	12,7	69.918	2,65	6.853	180
6a	28.444	3.933	4.038	189	37	12	7,7	40.415	5,06	3.743	187
7a	28.557	28.043	28.557	202	278	-	29,6	146.896	0,72	27.841	200
8a	28.444	28.043	28.444	202	278	-	28,9	143.408	0,72	27.841	200
9a	28.474	28.043	28.474	202	278	-	29,1	144.315	0,72	27.841	200
1b	205.344	38.934	39.672	333	386	89	58,1	174.275	0,86	38.601	330
2b	205.344	39.329	40.063	310	390	112	55,0	177.426	0,79	39.020	307
3b	205.344	36.748	37.466	365	364	57	62,6	171.335	1,00	36.382	362
4b	204.666	38.945	39.519	333	386	89	55,4	166.249	0,86	38.612	330
5b	204.666	38.413	38.984	344	381	78	57,8	168.115	0,90	38.069	341
6b	204.666	35.123	35.665	380	347	42	59,8	157.296	1,09	34.743	376
1c	205.344	28.884	29.464	322	286	100	49,8	154.677	1,13	28.562	319
2c	205.344	30.257	30.847	297	300	125	47,2	158.641	0,99	29.960	294
3c	205.344	25.330	25.871	358	250	65	53,9	150.810	1,43	24.973	354
4c	204.666	28.907	29.355	322	286	100	47,3	146.992	1,13	28.585	319
5c	204.666	27.909	28.350	334	276	88	49,7	148.897	1,21	27.576	331
6c	204.666	23.068	23.462	374	227	48	49,2	131.455	1,65	22.694	370
1d	125.271	15.919	16.283	281	156	78	26,5	94.221	1,80	15.638	278
2d	125.271	18.539	18.935	263	183	96	25,9	98.558	1,44	18.277	260
3d	125.271	11.283	11.588	307	110	51	27,5	89.658	2,80	10.976	304
4d	124.844	15.954	16.233	281	157	78	25,0	89.144	1,79	15.673	278
5d	124.844	14.498	14.762	289	142	69	26,1	90.039	2,04	14.208	287
6d	124.844	8.784	8.987	320	85	38	25,3	78.934	3,78	8.464	317
3,1:100	205.344	6.431	6.660	303	61	119	40,0	132.201	4,94	6.128	300
3,1:150	205.344	9.169	9.450	325	88	97	41,9	128.984	3,68	8.844	322
3,1:175	205.344	10.435	10.739	333	101	89	42,8	128.590	3,30	10.102	330
3,1:200	205.344	11.644	11.969	339	113	83	43,7	128.606	3,00	11.304	336
3,1:250	205.344	13.913	14.277	350	136	72	45,2	129.359	2,58	13.563	346
3,1:350	205.344	17.976	18.408	363	176	59	48,0	132.189	2,06	17.613	360

Tabel 9 Scenario B. Algemeen aanbod eerste- en tweedetrimesterechoscopie. Overzicht per 10.000 gescreende vrouwen.

Alle leeftijden per 10.000 gescreend											
Scenario	Aantal vrouwen gescreend	Invas.diagn. (geschaald)	Invas.diagn. (feitelijk)	Detectie DS (geschaald)	latrog. abortus. (geschaald)	Fout-negat. (geschaald)	Kosten mln.€	Kosten/detect ratio (gesch.)	Det./mis-kraam ratio (gesch.)	Fout-positief (geschaald)	Select. abortus (geschaald)
1	10.000	917	938	15	9	5	2,0	6.511	1,68	902	15
2	10.000	1.032	1.053	14	10	7	1,9	6.729	1,36	1.018	14
3	10.000	678	695	17	7	4	2,2	6.300	2,58	661	17
4	10.000	922	938	15	9	5	1,9	6.174	1,68	907	15
5	10.000	850	866	16	8	5	2,0	6.278	1,90	835	16
6	10.000	538	550	18	5	3	1,9	5.118	3,46	520	18
1a	10.000	2.781	2.851	63	27	8	4,6	25.627	2,31	2.718	62
2a	10.000	3.466	3.546	62	34	9	4,9	27.705	1,81	3.404	61
3a	10.000	1.824	1.880	65	18	6	4,3	23.056	3,70	1.759	64
4a	10.000	2.800	2.854	63	27	8	4,5	25.143	2,31	2.737	62
5a	10.000	2.473	2.523	64	24	7	4,5	24.581	2,65	2.409	63
6a	10.000	1.383	1.420	67	13	4	2,7	14.208	5,06	1.316	66
7a	10.000	9.820	10.000	71	97	-	10,4	51.439	0,72	9.749	70
8a	10.000	9.859	10.000	71	98	-	10,2	50.417	0,72	9.788	70
9a	10.000	9.849	10.000	71	98	-	10,2	50.683	0,72	9.778	70
1b	10.000	1.896	1.932	16	19	4	2,8	8.487	0,86	1.880	16
2b	10.000	1.915	1.951	15	19	5	2,7	8.640	0,79	1.900	15
3b	10.000	1.790	1.825	18	18	3	3,0	8.344	1,00	1.772	18
4b	10.000	1.903	1.931	16	19	4	2,7	8.123	0,86	1.887	16
5b	10.000	1.877	1.905	17	19	4	2,8	8.214	0,90	1.860	17
6b	10.000	1.716	1.743	19	17	2	2,9	7.686	1,09	1.698	18
1c	10.000	1.407	1.435	16	14	5	2,4	7.533	1,13	1.391	16
2c	10.000	1.473	1.502	14	15	6	2,3	7.726	0,99	1.459	14
3c	10.000	1.234	1.260	17	12	3	2,6	7.344	1,43	1.216	17
4c	10.000	1.412	1.434	16	14	5	2,3	7.182	1,13	1.397	16
5c	10.000	1.364	1.385	16	13	4	2,4	7.275	1,21	1.347	16
6c	10.000	1.127	1.146	18	11	2	2,4	6.423	1,65	1.109	18
1d	10.000	1.271	1.300	22	12	6	2,1	7.521	1,80	1.248	22
2d	10.000	1.480	1.512	21	15	8	2,1	7.868	1,44	1.459	21
3d	10.000	901	925	25	9	4	2,2	7.157	2,80	876	24
4d	10.000	1.278	1.300	22	13	6	2,0	7.140	1,79	1.255	22
5d	10.000	1.161	1.182	23	11	6	2,1	7.212	2,04	1.138	23
6d	10.000	704	720	26	7	3	2,0	6.323	3,78	678	25
3,1:100	10.000	313	324	15	3	6	2,0	6.438	4,94	298	15
3,1:150	10.000	447	460	16	4	5	2,0	6.281	3,68	431	16
3,1:175	10.000	508	523	16	5	4	2,1	6.262	3,30	492	16
3,1:200	10.000	567	583	17	6	4	2,1	6.263	3,00	551	16
3,1:250	10.000	678	695	17	7	4	2,2	6.300	2,58	661	17
3,1:350	10.000	875	896	18	9	3	2,3	6.437	2,06	858	18

