
**Wet bevolkingsonderzoek:
prenatale screening op trisomie 13 en 18**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek:*
prenatale screening op trisomie 13 en 18

Uw kenmerk : PG/OGZ-2.927.251

Ons kenmerk : U-5833/WvV/pm/272-R11

Bijlagen : 1

Datum : 23 maart 2010

Geachte minister,

Op 14 juli 2009 vroeg u – in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) – de Gezondheidsraad om advies over een gemeenschappelijke vergunningaanvraag van de acht regionale centra voor prenatale screening. Het betreft prenatale screening op trisomie 13 en 18.

In februari 2010 verstrekten de aanvragers aanvullende informatie die de Commissie WBO nodig had om de aanvraag te toetsen aan de wettelijke eisen.

Hierbij ontvangt u het advies.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 40
E-mail: wa.vanveen@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op trisomie 13 en 18

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2010/01WBO, Den Haag, 23 maart 2010

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 en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op trisomie 13 en 18. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/01WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-791-1

Inhoud

1	Inleiding	6
1.1	Het onderwerp van dit advies	6
1.2	Voorgeschiedenis	6
1.3	Toetsing van de vergunningplicht	8
1.4	Leeswijzer	9

2	Vergunningaanvraag	10
2.1	Motivatie	11
2.2	De aanvraag	13

3	Toetsing vergunningaanvraag	16
3.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	16
3.2	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen	19
3.3	Nut en risico	21
3.4	Bijzondere omstandigheden	22

4	Conclusie	24
---	-----------	----

	Literatuur	26
--	------------	----

	Bijlage	30
A	De commissie	31

Inleiding

1.1 Het onderwerp van dit advies

Dit advies betreft een vergunningaanvraag in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). Het gaat om een gemeenschappelijke aanvraag van de acht regionale centra voor prenatale screening die Nederland telt.

Op 21 december 2007 verlengde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de vergunningen aan deze centra voor prenatale screening op downsyndroom (trisomie 21) en neuralebuisdefecten tot 1 januari 2011 onder voorwaarde dat de vergunningaanvragen vóór 1 april 2008 aangevuld zouden worden met een plan van aanpak hoe om te gaan met trisomie 13 en 18. Dit plan van aanpak is het onderwerp van deze toetsing door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

1.2 Voorgeschiedenis

Sinds 1 januari 2007 kent Nederland een landelijk programma voor prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Bij de screening zijn acht regionale centra betrokken, coördinatie heeft plaats vanuit het Centraal Orgaan voor de prenatale screening en het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM(<http://www.rivm.nl/pns/down-seo/achtergronden/organisatie/>).

Screening op downsyndroom gebeurt met de zogenoemde combinatietest. Deze omvat bloedonderzoek van de moeder – op de markers *pregnancy-associa-*

ted plasma protein A (PAPP-A) en de vrije β -fractie van humaan choriongonadotrofine (f β -hCG) – en echoscopische meting van de foetale ‘nekplooi’ (nuchal translucency, NT) tussen de elfde en veertiende week van de zwangerschap. Voor screening op neuralebuisdefecten (open rug, anencefalie) dient een tweede echo – het structureel echoscopisch onderzoek (SEO), ook wel de 20-wekenecho – bij een zwangerschapsduur van achttien tot tweeëntwintig weken. Het SEO maakt sinds 1 januari 2006 deel uit van het basispakket.

Als de combinatietest een afwijkende (‘positieve’) uitkomst heeft, is de kans vergroot dat het ongeboren kind downsyndroom heeft; vervolgens kan er met invasieve prenatale diagnostiek – via een vlokentest of een vruchtwaterpunctie – nader worden vastgesteld of er sprake is van downsyndroom. Deze prenatale diagnostiek bestaat doorgaans uit karyotypering: microscopische beoordeling van het aantal en de vorm van chromosomen. Hierbij kunnen (onvermijdelijk) ook andere microscopisch zichtbare chromosoomafwijkingen dan downsyndroom aan het licht komen, met name trisomie 13 (syndroom van Patau) en trisomie 18 (syndroom van Edwards). Globaal betreft de helft van de gevonden afwijkingen downsyndroom en de andere helft andere chromosoomafwijkingen.¹⁻³

Wanneer het SEO (de 20-wekenecho) een neuralebuisdefect of een andere ernstige anatomische afwijking van het ongeboren kind laat zien, kan zo nodig geavanceerd echoscopisch onderzoek volgen in een universitair medisch centrum voor prenatale diagnostiek. Met deze niet-invasieve vorm van gerichte prenatale diagnostiek kan men dan uitmaken of er wel of niet sprake is van de vermoede structurele afwijking. Het SEO is niet bedoeld voor screening op chromosoomafwijkingen⁴ (zie ook paragraaf 2.1).

De combinatietest (in het eerste trimester van de zwangerschap) kan ook bij een ‘negatieve’ test voor downsyndroom de aanwezigheid van andere chromosomale afwijkingen doen vermoeden, vooral trisomie 18 of trisomie 13. De coördinatiecommissie (thans: Centraal Orgaan voor de prenatale screening) besloot 7 december 2006 om in de voorlichting voor zwangere vrouwen én bij de screeningsuitslag (vooralsnog) geen melding te maken van de kans op andere chromosoomafwijkingen dan downsyndroom. Dit besluit werd genomen in afwachting van nader onderzoek naar de argumenten voor of tegen het meedelen van die kans. De onderzoeksliteratuur bood nog weinig gegevens om deze argumenten te onderbouwen. De Commissie WBO (hierna: de commissie) stelde zich in haar advies van 17 december 2007 op het standpunt dat dit voorlopige besluit op gespannen voet staat met ‘het recht op weten’.⁵ Zij bepleitte met spoed op basis van het definitieve besluit een nieuwe vergunningaanvraag voor te leggen.

1.3 Toetsing van de vergunningplicht

Op 14 juli 2009 vroeg de minister de Gezondheidsraad om advies over de gemeenschappelijke vergunningaanvraag voor prenatale screening op trisomie 13 en 18. In februari 2010 werd een verder uitgewerkt voorstel voorgelegd; op verzoek van de commissie is de aanvraag aangevuld met een nadere beschrijving van de plannen voor de implementatie en evaluatie. In een hoorzitting op 18 februari 2010 hebben de aanvragers de plannen toegelicht.

In deze plannen staan deskundigheidsbevordering van de counselors en aanpassing van de kwaliteitseisen centraal. De voorlichtingsfolder is aangepast. De dataset wordt uitgebreid. Aangegeven is wat er in de laboratoriumprocedures gewijzigd dient te worden, onder andere het aanpassen van de uitslagbrief.

De bovengenoemde aanpassingen kunnen binnen een maand na vergunningverlening gerealiseerd worden.

Krachtens de WBO is vergunning nodig voor screening op trisomie 13 en 18 indien het onderzoek valt onder de definitie van bevolkingsonderzoek in de WBO en volgens die wet vergunningplichtig is.⁶ De WBO definieert bevolkingsonderzoek als:

Geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

Het in de aangepaste aanvraag bedoelde onderzoek is bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. In de eerste plaats is er sprake van ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c, WBO. Tijdens het eerste contact met de zwangere waarbij de verloskundige zorgverlener haar informeert over de mogelijkheid van prenatale screening op downsyndroom (trisomie 21) komen ook trisomie 13 en 18 ter sprake. Het gaat weliswaar niet om een aparte screeningstest – de kans op trisomie 13/18 wordt berekend op dezelfde uitgangswaarden van de combinatietest als de kans op downsyndroom –, maar wel om een wijziging in de reeds vergunde screening op downsyndroom (waarbij het niet is toegestaan mededelingen te doen over de kans op trisomie 13/18).

In de tweede plaats heeft de screening plaats ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’. Vrouwen die zich laten testen krijgen onderzoeksresulta-

ten te horen en wanneer de uitslag afwijkend blijkt, komen zij in aanmerking voor prenatale diagnostiek.

Daarmee is vastgesteld dat het bedoelde onderzoek bevolkingsonderzoek is in de zin van de WBO. Maar is het ook vergunningplichtig? Dat is het binnen de WBO als het betrekking heeft op bijvoorbeeld ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is (artikel 2, eerste lid, WBO). Aangezien dit hier het geval is, is ook aan deze voorwaarde voldaan.

Dit betekent dat het voorgestelde onderzoek getoetst moet worden aan de wettelijke criteria. Een vergunning moet volgens de WBO worden geweigerd als het onderzoek:

- naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen oplevert die niet opwegen tegen het nut van het onderzoek (artikel 7, eerste lid, WBO).

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is – wat hier het geval is –, geldt als extra wettelijke vereiste: vergunning wordt slechts verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven (artikel 7, derde lid, WBO).

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 vat de commissie de vergunningaanvraag samen. In hoofdstuk 3 volgt de toetsing van de vergunningaanvraag aan de wettelijke vereisten. Hoofdstuk 4 bevat de conclusie.

Vergunningaanvraag

Trisomie 13 en trisomie 18 zijn ernstige chromosoomafwijkingen die zeer vaak leiden tot een miskraam of intra-uteriene vruchtdood. Vanaf de twaalfde week van de zwangerschap is die kans 49 procent bij trisomie 13 en 72 procent bij trisomie 18 (tegen 31 procent bij downsyndroom).⁷⁻⁹

Per jaar worden in Nederland ruim 180 000 kinderen levend geboren. Van hen hebben naar schatting vijftientig kinderen trisomie 13 en ruim veertig trisomie 18, uitgaande van een situatie zonder prenatale screening.¹⁰ Kinderen met trisomie 13 of 18 hebben een laag geboortegewicht en moeten meestal worden opgenomen op een afdeling voor neonatale intensive care. Meer dan 90 procent van de kinderen met trisomie 18 heeft een aangeboren hartafwijking. Het overlijden wordt over het algemeen veroorzaakt door het falen van vitale orgaanfuncties door de vele aanlegstoornissen.

De helft van de kinderen overlijdt snel na de geboorte: bij trisomie 18 binnen vier tot twintig dagen¹¹⁻¹³ en bij trisomie 13 zelfs binnen vier tot negen dagen.¹³⁻¹⁵ De zuigelingensterfte is ongeveer 95 procent voor zowel trisomie 13 als voor trisomie 18.^{12,14-17} Anders gezegd, vijf procent van de kinderen wordt ouder dan een jaar. Bij overlevenden is er sprake van ernstige mentale retardatie.

Voor de moeder zijn er ook obstetrische risico's wanneer zij een kind met trisomie 13 of 18 verwacht. Die risico's komen in de volgende paragraaf aan de orde.

2.1 Motivatie

Zoals gezegd (in paragraaf 1.2) kan de combinatie-test de aanwezigheid van trisomie 13 of trisomie 18 doen vermoeden. Dit is het geval wanneer de combinatie-test ‘negatief’ is voor downsyndroom, terwijl de bloedtest extreem lage waarden heeft. Er is nog geen beleid ten aanzien van de vraag hoe om te gaan met zo’n situatie, die de zwangerschapsbegeleider voor een dilemma plaatst. De zwangerschapsbegeleider kan enerzijds de ogen niet sluiten voor deze bevinding, want in dit geval is de kans op trisomie 13 of 18 aanzienlijk en dit zijn zeer ernstige aandoeningen. Wel informeren over dergelijke extreem lage uitslagen leidt echter tot veel foutpositieve uitkomsten met – achteraf gezien onnodige – invasieve ingrepen (vlokkentest, vruchtwaterpunctie), die kunnen leiden tot een miskraam van een niet-aangedane foetus.

Volgens de aanvraag maakt ‘wel informeren’ de kans op een foutpositieve testuitkomst zes procentpunt groter (van 3,7 tot 9,6 procent oftewel een factor 2,6 uitgaande van de combinatie-test en als meest onderscheidende test een MoM-waarde $< 0,4$ voor PAPP-A). In de praktijk worden zwangeren nu vaak wel doorgestuurd, afhankelijk van de zorgverlener. Deze ‘huidige praktijk’ (wel informeren over extreem lage waarden) is verre van ideaal.

Dit geldt echter ook voor de benadering om de vergrote kans op trisomie 13/18 niet mee te delen. Als argumenten voor ‘niet informeren’ worden naar voren gebracht dat deze aandoeningen toch vrijwel altijd eindigen in een miskraam of intra-uteriene vruchtdood, of anders wel op de 20-wekenecho te zien zijn. Deze argumenten snijden echter onvoldoende hout. Van de kinderen met trisomie 13 wordt 51 procent levend geboren en bij trisomie 18 is dat 28 procent.⁷ Verder is niet aangetoond dat met de 20-wekenecho trisomieën goed vast te stellen zijn – met minder foutpositieve uitkomsten en minder miskramen door invasieve diagnostiek dan met ‘de huidige praktijk’ (wel informeren).

Tegen deze achtergrond heeft de aanvraag tot doel een betere zwangerschapsbegeleiding te bieden door de informatievoorziening te verbeteren en – bij een keuze voor screening – bij de interpretatie van de uitslag van de combinatie-test niet meer af te gaan op extreem lage laboratoriumuitslagen maar een specifiekere op trisomie 13 en 18 gericht algoritme¹⁸⁻²¹ toe te passen. Deze recent ontwikkelde benadering levert weinig extra foutpositieve screeningstests op (ongeveer 0,2 procentpunt tegen 6 punten bij ‘de huidige praktijk’), terwijl er wel vaker dan nu trisomie 13 of 18 vroeg in de zwangerschap wordt vastgesteld.

De voorgestelde benadering stelt aanstaande ouders tijdig in staat om goed geïnformeerd en weloverwogen te beslissen over verdere diagnostiek en, bij een afwijkende uitkomst, te kiezen tussen afbreken of uitdragen van de zwangerschap en zich – bij een keuze voor uitdragen – erop voor te bereiden dat het kind zeer waarschijnlijk vóór of kort na de geboorte zal overlijden.

Een tweede belangrijk punt is dat vroege diagnose van trisomie 13 of 18 van grote betekenis is voor de medische begeleiding van de zwangere vrouw. Zo kunnen bij voortgezette zwangerschap obstetrische risico's worden vermeden die samenhangen met trisomie 13 of 18, zoals zwangerschapsvergiftiging^{22,23} en kan de wetenschap dat er sprake is van (met name) trisomie 18 voorkómen een bevaling via een keizersnede – vanwege intra-uteriene groeivertraging – te moeten uitvoeren.¹¹ Een keizersnede heeft in dit geval geen gezondheidswinst voor het kind, maar gaat wel gepaard met gezondheidsrisico's voor de moeder.

Het vroeg diagnosticeren van de aandoening kan tot slot ook leiden tot betere begeleiding bij een eventuele latere zwangerschap. Bij een nieuwe zwangerschap is de kans dat er opnieuw sprake van trisomie is namelijk een factor twee tot acht verhoogd.^{24,25}

Trisomie 13/18 is ook met de 20-wekenecho op te sporen,²⁶ maar dit onderzoek is niet bedoeld voor screening op chromosoomafwijkingen (als *genetic sonogram*).⁴ Het heeft een lage gevoeligheid en gaat gepaard met veel foutpositieve uitkomsten en onnodige invasieve ingrepen.²⁷ Zogenoemde sonomarkers (subtiele echoscopische bevindingen die vaak niet blijvend zijn) kunnen wel wijzen op de aanwezigheid van chromosoomafwijkingen, maar de positief-voorspellende waarde van deze markers is bijzonder laag.²⁸ Wanneer trisomie 13/18 in het tweede trimester van de zwangerschap wordt vastgesteld, wordt in een aantal gevallen besloten tot 'late zwangerschapsafbreking' (dit wil zeggen: na de vierentwintigste week, de termijn waarbij het ongeboren kind in principe levensvatbaar wordt geacht).²⁹

De overgrote meerderheid van de zwangere vrouwen heeft een sterke voorkeur voor screening vroeg in de zwangerschap.³⁰⁻³² Als belangrijk emotioneel 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) dan een latere.^{31,32} In Utrecht is een studie uitgevoerd naar het verwerken van zwangerschapsafbreking wegens een vastgestelde chromosoomafwijking of een andere genetische aandoening bij de foetus. Bij zwangerschapsafbreking later in de zwangerschap bleken er meer problemen te zijn bij het verwerken van abortus dan bij afbreking in het eerste trimester.³³

Belangrijke ethische uitgangspunten zijn ‘het recht op weten’, ‘het recht op niet-weten’ en ‘het principe van niet-schaden’. Zwangere vrouwen en hun partner dienen volledig geïnformeerd te worden, tenzij zij te kennen hebben gegeven gebruik te willen maken van hun ‘recht op niet-weten’. Als uit de prenatale screening blijkt dat de kans op aanwezigheid van trisomie 13 of 18 verhoogd is, moet dit hen meegedeeld worden. Dat gebeurt immers ook, aldus de aanvragers, wanneer bij chromosoomonderzoek naar aanleiding van een vergrote kans op downsyndroom trisomie 13 of 18 wordt vastgesteld.

Het ‘principe van niet-schaden’ betekent dat ‘de huidige praktijk’ – met zijn grote kans op foutpositieve screeningsuitslagen voor trisomie 13 en 18 en het risico van een miskraam door een vlokkentest of vruchtwaterpunctie – moet worden verlaten wanneer er een beter alternatief voorhanden is.

2.2 De aanvraag

De huidige vergunning voor prenatale screening staat niet toe mededelingen te doen over de kans op trisomie 13 of 18. Doelstelling van de voorliggende aanvraag is de informatievoorziening te verbeteren en de zwangere zo goed mogelijk te begeleiden. Elke zwangere krijgt in het begin van de zwangerschap zowel schriftelijk als mondeling informatie over de mogelijkheid van prenatale screening en over het feit dat hierbij trisomie 13 of 18 aan het licht kan komen. Het recht van de zwangere vrouw om desgewenst niet geïnformeerd te worden staat hierbij voorop. Zij moet tijdig een weloverwogen keuze kunnen maken of zij wel of niet gebruikmaakt van prenatale screening.

Als de vrouw op basis van de informatie over de implicaties van prenatale screening en de mogelijke voor- en nadelen besluit tot screening, volgt een afspraak voor de combinatietest. Volgens de aanvraag wordt het algoritme voor trisomie 13 en 18 tegelijk met het bestaande algoritme voor downsyndroom toegepast voor de kansberekening op afwijkingen. Deelnemers kunnen op grond van hun ‘recht op niet-weten’ besluiten niet geïnformeerd te willen worden over de uitslag met betrekking tot trisomie 13/18.

Als de kansberekening voor trisomie 13/18 een afwijkende (‘positieve’) uitkomst heeft, wordt extra aandacht besteed aan de posttestcounseling; deze counseling heeft plaats in een centrum voor prenatale diagnostiek. Als de vrouw kiest voor prenatale diagnostiek en de uitkomst hiervan bevestigt de aanwezigheid van de vermoede chromosoomafwijking, kan zij besluiten de zwangerschap af te breken of uit te dragen en zich erop voor te bereiden dat het kind zeer waarschijnlijk

voor de geboorte, tijdens de bevalling of kort daarna zal overlijden, dan wel ernstig gehandicapt ter wereld komt.

Bij de kansbepaling via het algoritme voor trisomie 13 en 18 wordt in de aanvraag als grenswaarde voor een positieve testuitkomst een kans van 1 op 200 aangehouden, net als bij de kansbepaling voor downsyndroom. Deze keus is voorlopig, berust op de praktische overweging van duidelijkheid bij counseling, en zal worden geëvalueerd.

In Nederland worden voor de kansberekening twee methoden naast elkaar gebruikt: Astraia en Lifecycle. Beide methoden blijven naast elkaar gebruikt worden. Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek is bezig de kansbepaling te harmoniseren. Zo wordt sinds april 2007 alleen nog de kans op het moment van de test gehanteerd en niet meer de kans *à terme*. Een tweede stap in de harmonisatie was de eis dat Astraia-gebruikers de kansberekening voor het biochemische deel in Lifecycle laten uitvoeren. Onderzoek wees volgens de aanvraag echter uit dat de verschillen tussen beide methoden klein zijn, ook als de laatstgenoemde eis wordt losgelaten. Dan geven beide methoden bij 96,6 procent van de tests dezelfde uitslag in termen van 'verhoogde kans op downsyndroom'/'niet verhoogde kans op downsyndroom'. Bij de overige 3,4 procent was er dus een discrepantie (tegen 2,1 procent zonder de eis dat Astraia-gebruikers de kansberekening voor het biochemische deel in Lifecycle laten uitvoeren). De betrokken werkgroep adviseert het Centraal Orgaan om deze eis los te laten.

Om het verschil van 3,4 procent nog verder te verkleinen adviseert de betrokken werkgroep het Centraal Orgaan om de gegevens die nodig zijn voor de kansberekening te standaardiseren en als norm voor de zwangerschapsdatering te kiezen voor het echografisch bepalen van de kruin-stuitlengte (CRL) van de foetus ten tijde van de nekplooimeting (en dus niet langer uit te gaan van ofwel de CRL, ofwel de eerste dag van de laatste menstruatie). Het Centraal Orgaan en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie besluiten hierover binnenkort. Verder adviseert de werkgroep de gelijkwaardigheid van beide methoden jaarlijks steekproefsgewijs te evalueren. Het verschil moet volgens de aanvraag < 5 procent zijn en vooral in het 'niet-kritische' gebied liggen, dat wil zeggen vooral geen discrepanties in termen van 'verhoogde kans op downsyndroom'/'niet verhoogde kans op downsyndroom'. Sinds juni 2009 is het verplicht om het biochemische onderdeel van de combinatietest te laten verrichten door het laboratorium waarmee het regionaal centrum een overeenkomst heeft.

Ten behoeve van de kwaliteitsborging verzamelen de uitvoerders van de prenatale screening extra gegevens. Deze informatie wordt opgenomen in de landelijke minimale dataset voor het regionaal en landelijk monitoren van de prenatale screening. De aanvragers verwachten dat de landelijke database voor de prena-

tale screening, waarin ook de met trisomie 13/18 samenhangende gegevens geregistreerd zullen worden, in 2010 in gebruik genomen wordt. Vanaf 2011 zullen daarin gestructureerd gegevens verzameld kunnen worden. Gezien de lage prevalentie van trisomie 13/18 zijn voor een zinvolle evaluatie gegevens over ten minste een jaar nodig.

Bij de evaluatie wordt gestreefd naar een detectiecijfer van ten minste 78 procent bij ten hoogste 7,5 procent foutpositieven. In de loop der jaren kunnen deze streefwaarden – aldus de aanvragers – mogelijk worden aangescherpt.

Toetsing vergunningaanvraag

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Om de zwangerschapsbegeleiding te kunnen verbeteren, moet de voorgestelde screeningsmethode – de combinatietest met het trisomie 13/18-algoritme – goede testkarakteristieken hebben. Met de combinatietest (en de gebruikelijke methode voor de kansbepaling van downsyndroom) wordt bij prenatale diagnostiek vanwege een verhoogd risico op downsyndroom al meer dan de helft van de gevallen van trisomie 13/18 ontdekt, zonder verhoging van het aantal zwangere vrouwen dat wegens een vergrote kans op downsyndroom in aanmerking komt voor een vlokentest of een vruchtwaterpunctie.²⁷ Deze gevoeligheid voor trisomie 13 en 18 is toe te schrijven aan het feit dat downsyndroom, trisomie 13 en trisomie 18 alle drie samenhangen met lage PAPP-A-waarden, hoge waarden voor de nekplooiemeting en een gevorderde leeftijd van de zwangere vrouw.

Een grotere gevoeligheid mag echter niet tot onevenredig veel foutpositieve tests leiden. Recent is een specifiek op trisomie 13/18 gerichte kansberekeningsmethode ontwikkeld.¹⁸⁻²¹ Voor dit algoritme worden dezelfde gegevens gebruikt als bij de combinatietest voor downsyndroom. Toepassing van zo'n specifiek algoritme bij een negatieve uitkomst voor downsyndroom, vergroot het detectiecijfer voor trisomie 13/18. Dit gaat niet ten koste van een grote toename van het aantal foutpositieve testuitslagen (en daarmee van een extra aantal miskramen door invasieve diagnostiek), zoals in de 'huidige praktijk'. Volgens modelberekeningen is meer dan 90 procent van de met trisomie 13/18 aangedane zwanger-

schappen op te sporen met de combinatietest en een specifiek trisomie 13/18-algoritme, terwijl de kans op foutpositieve uitkomsten nauwelijks (één of enkele promillen) groter is dan bij toepassing van alleen het downsyndroomalgoritme.^{19,27,34}

Gelden deze modelberekeningen ook voor Nederland, in een routinematige setting? De eerste gegevens van de Fetal Medicine Foundation/FMF – 21 763 zwangeren in de jaren 2005, 2006 en 2007, 29 gevallen van trisomie 13/18 – en van het RIVM/azMaastricht – 21 486 zwangeren in 2006 en 2007, 62 gevallen van trisomie 13/18 – wijzen uit dat toevoeging van een algoritme voor trisomie 13/18 het detectiecijfer (DR, de gevoeligheid) vergroot en lang niet zo veel foutpositieve uitslagen geeft als ‘de huidige praktijk’. Een RIVM-onderzoek over de periode 2004–2008 (ruim 22 000 zwangeren, 63 gevallen van trisomie 13/18) laat zien dat toevoeging van een specifiek algoritme (met een grenswaarde van 1 op 200 voor een positieve test) het detectiecijfer van trisomie 13/18 vergroot van 59 naar 78 procent en het aantal foutpositieve uitslagen 0,2 procentpunt vergroot (van 4,4 naar 4,6 procent).³⁵

Deze uitkomsten wijzen in de goede richting, maar laten zonder nadere evaluatie nog geen definitieve conclusie toe over de wetenschappelijke deugdelijkheid van de voorgestelde screeningsmethode. Zo is het detectiecijfer aanzienlijk lager dan de uitkomsten van modelberekeningen – maar vergelijkbaar met de eerste resultaten in Denemarken en Australië^{36,37} – en is nog onzeker bij welke grenswaarde voor een ‘positieve’ test de kansberekeningsmethoden het best presteren.

De commissie is het eens met de aanvragers dat het relatief lage detectiecijfer deels te wijten is aan een niet optimale kwaliteit van de nekplooiemeting. De kwaliteit van de combinatietest, met name van de nekplooiemeting, is sinds de invoering van een landelijk programma voor prenatale screening – met zijn nadruk op kwaliteitsborging – al sterk verbeterd, maar nog steeds voor verbetering vatbaar.³⁸⁻⁴¹ Verbetering is te bewerkstelligen door:

- strikte handhaving van het aanvaarde protocol voor nekplooiemeting – alleen meten bij een CRL (kruin-stuitlengte) tussen 45 en 84 millimeter – en stringente kwaliteitsbewaking van de nekplooiemeting⁴²
- de al ingevoerde eis van certificering, jaarlijkse terugkoppeling van resultaten aan echoscopisten en, zo nodig, nascholing⁴⁰
- het voornemen om de CRL ten tijde van de nekplooiemeting tot norm te verheffen voor de zwangerschapsdatering, met een landelijk uniforme CRL-curve

- de aanbeveling om de kansbepalingsmethode te verbeteren door sommige instellingen van de software – bijvoorbeeld truncaties (grenzen aan screeningsparameters) – nader te analyseren
- een adequate correctieformule voor het lichaamsgewicht van de moeder⁴²
- de voorgenomen jaarlijkse evaluatie van de gelijkwaardigheid van de twee kansberekeningsmethoden
- automatisering van de rapportage van voor de evaluatie relevante gegevens.

De commissie vindt dat met al deze voornemens een degelijke evaluatie moet uitmaken of de beoogde verbetering ook daadwerkelijk bereikt wordt. Evaluatie vereist een goede registratie van de screening én van relevante aanvullende gegevens (zoals de uitkomst van de zwangerschap). De registratie moet ook volledig zijn; om bijvoorbeeld overschatting van het detectiecijfer te voorkomen. Er is een landelijke database prenatale screening in ontwikkeling en er wordt veel energie gestoken in het verkrijgen van de benodigde gegevens van klinisch geneti, echoscopisten en cytogenetische laboratoria. De aanlevering van voor de evaluatie relevante gegevens verliep blijkens de aanvraag in een aantal gevallen moeizaam; hierdoor konden jaarlijks duizenden kansberekeningen niet benut worden. De commissie betreurt dit en onderstreept de aanbeveling om de rapportage door betrokken gebruikers te automatiseren.

De aanvraag voorziet in een concreet plan voor deugdelijke registratie en evaluatie van de bevindingen; zodoende is het mogelijk binnen enkele jaren inzicht te verkrijgen in het extra aantal foutpositieve uitkomsten in verhouding tot het (extra) aantal prenataal vastgestelde gevallen van trisomie 13 en 18. De commissie vindt het streefniveau echter weinig ambitieus. Dit streefniveau is vastgesteld door van twee studies voorzichtigheidshalve het laagste detectiecijfer (78 procent) te combineren met het hoogste percentage foutpositieve tests (een FPR van 7,5 procent). Bij het detectiecijfer van 78 procent was de FPR aanzienlijk lager, namelijk 4,6 procent,³⁵ en in de andere studie correspondeerde een FPR van 7,5 procent met een detectiecijfer van 97 procent. Uitgaande van maximaal 0,2 procentpunt extra foutpositieve screeningsuitslagen kwam het detectiecijfer in de ene studie uit op 78 procent en in de andere op 93 procent. Gegeven de zojuist besproken mogelijkheden tot kwaliteitsverbetering, acht de commissie een detectiecijfer van ten minste 80 procent bij 0,2 procentpunt extra foutpositieve uitkomsten haalbaar.

De commissie concludeert dat de aanvraag voldoet aan de eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’, mits de geplande evaluatie aanvaardbare uitkomsten toont. Dit wil zeggen dat:

- vanaf 2011 voor trisomie 13/18 een detectiecijfer van 80 procent wordt bereikt bij een extra FPR van 0,2 procentpunt, en
- hooguit 3,4 procent van de kansen voor downsyndroom berekend met beide kansbepalingsmethoden, niet overeenstemt in termen van ‘verhoogd’/‘niet verhoogd’.

De commissie gaat ervan uit dat bij de evaluatie ook het – arbitrair gekozen – afkappunt van 1 op 200 wordt betrokken.

3.2 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid, WBO) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. Zo is de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) van toepassing wanneer instellingen screening aanbieden en zich tegenover de cliënt verbinden tot het verrichten van handelingen op het gebied van de geneeskunst; dit betekent dat de aanbieder de in de WGBO opgenomen patiëntenrechten moet respecteren, waaronder het recht op informatie en toestemming (*informed consent*) en ‘het recht op niet-weten’ (artikel 7:449 BW). Het ‘recht op niet-weten’ houdt in dat als de cliënt te kennen heeft gegeven geen inlichtingen te willen ontvangen, het verstrekken daarvan achterwege blijft.

Besluit de vrouw op basis van de informatie over de implicaties van prenatale screening en de mogelijke voor- en nadelen tot screening, dan is voor haar volgens de aanvraag de combinatietest beschikbaar, aangevuld met een algoritme voor trisomie 13 en 18.

Er zijn dus twee screeningsuitslagen: een wel of niet verhoogde kans op downsyndroom en een wel of niet verhoogde kans op trisomie 13/18. Zwangeren hebben het recht om niet geïnformeerd te worden over de kans op trisomie 13 en 18. Andersom zal screening op trisomie 13 en 18 niet als aparte screening worden aangeboden: het gaat volgens de aanvragers in de eerste plaats om screening op downsyndroom.

De commissie wijst erop dat vrouwen na de voorlichting over de screening misschien wensen om enkel informatie te krijgen over de kans op trisomie 13 of 18 en niet over downsyndroom. De commissie ziet hier geen probleem: de nut-risicoverhouding in termen van het detectie/miskraamrisico is niet ongunstiger als de vrouw wenst om niet over de kans op downsyndroom maar wel over de kans op trisomie 13 of 18 geïnformeerd te worden, integendeel (zie ook paragraaf 3.3).

Een aangepaste brochure over prenatale screening, met informatie over trisomie 13 en 18, is beschikbaar. Daarnaast wordt – net als voor downsyndroom (www.rivm.nl/zwangenschapsscreening en www.prenatalescreening.nl) – een informatieblad ontwikkeld met uitgebreidere informatie over trisomie 13/18 voor mensen die hierover meer willen weten.

De commissie vindt dat de brochure op de volgende punten verbetering behoeft:

- 1 de titel van de brochure – *Informatie over de screening op Downsyndroom* – dekt de lading niet. Hij moet helder aangeven dat de screening niet alleen downsyndroom betreft, maar ook trisomie 13 en 18
- 2 paragraaf 1 moet verduidelijken dat met ‘twaalfdeweeks bloedonderzoek’ bedoeld wordt het onderzoek naar bloedgroep en infectieziekten
- 3 paragraaf 2 moet de verbeterde levensverwachting voor kinderen met downsyndroom kwantificeren. Volgens een Australisch onderzoek bereikt de helft van deze kinderen een leeftijd van ten minste 60 jaar, terwijl kort na de Tweede Wereldoorlog hun mediane levensverwachting nog slechts twaalf jaar was⁴³
- 4 uitgaande van jaarlijks 180 000 levend geboren kinderen hebben ongeveer veertig van hen trisomie 18 en vijfentwintig trisomie 13 (niet 21 respectievelijk 11)¹⁰
- 5 de mededeling dat tien tot twintig procent van de kinderen die met trisomie 13 worden geboren, ouder wordt dan één jaar, kan de commissie niet onderschrijven. Volgens haar moet dit ongeveer vijf procent zijn¹³⁻¹⁵
- 6 uit paragraaf 3 zouden vrouwen van 40 jaar of ouder kunnen afleiden dat screening op trisomie 18 voor hen geen voordeel biedt. Dit is onjuist, omdat meedoen in deze leeftijdsgroep juist het aantal vlokkentests en vruchtwaterpuncties, en dus ook het aantal met de procedure samenhangende miskramen, vermindert
- 7 de combinatietest geeft twee uitslagen: een wel of niet verhoogde kans op downsyndroom en een wel of niet verhoogde kans op trisomie 13/18. De brochure moet in dit verband wijzen op ‘het recht op niet-weten’ en de mogelijkheid om niet geïnformeerd te worden over één van beide uitslagen.

De commissie concludeert dat de aanvraag voldoet aan de wettelijke eis van overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen, mits:

- deelnemers ook de keuzemogelijkheid hebben om wel over de kans op trisomie 13/18 maar niet over de kans op downsyndroom geïnformeerd te worden) en
 - de brochure wordt aangepast op de zojuist genoemde zeven punten.
-

3.3 Nut en risico

Het nut van de voorgestelde aanpassing van de screeningsmethode is verbetering van de informatie aan de vrouw en van de zwangerschapsbegeleiding. De aanvragers hebben dit volgens de commissie goed gemotiveerd (zie paragraaf 2.1). De mogelijkheid van screening in het eerste trimester van de zwangerschap stelt de aanstaande ouders tijdig in de gelegenheid om goed geïnformeerd te beslissen of zij de zwangerschap willen voortzetten of beëindigen. Bij voortzetting van de zwangerschap kan het vroeg vaststellen van de aanwezigheid van trisomie 13/18 de zorgverlening belangrijk verbeteren. De gestelde diagnose kan de intra-uteriene groeivertraging verklaren, de vrouw een keizersnede besparen en zwangerschapscomplicaties als zwangerschapsvergiftiging vermijden.

Trisomie 13 en trisomie 18 zijn ernstige onbehandelbare aandoeningen die in het algemeen niet met het leven verenigbaar zijn. Als besloten wordt tot zwangerschapsafbreking dan kan dit poliklinisch worden uitgevoerd (met zuigcuretage); dit leidt minder vaak tot complicaties dan zwangerschapsafbreking in het tweede trimester. Zonder screening in het eerste trimester wordt trisomie later in de zwangerschap vastgesteld en wordt in een aantal gevallen besloten tot late zwangerschapsafbreking.

Tegenover het nut staat dat bij toevoeging van een specifiek algoritme voor trisomie 13/18 de screeningsuitslag vaker foutpositief is. Dit leidt tot meer onterechte bezorgdheid van aanstaande ouders; het gaat om ongeveer 0,2 procent van de vrouwen die zich laten screenen.^{27,35} Uitgaande van 180 000 geboorten per jaar in Nederland en een deelnamegraad van 23 procent⁴² betekent dit dat er jaarlijks 83 vrouwen extra onterecht ongerust zijn en waarschijnlijk kiezen voor invasieve diagnostiek, met een (kleine) kans op een door de procedure veroorzaakte miskraam.

Dit miskraamrisico wordt in de aanvraag geschat op respectievelijk 0,5 procent (vlokkentest) en 0,3 procent (vruchtwaterpunctie).⁴⁴ Deze schattingen berusten op studies die dateren uit de tijd van vóór de toepassing van *high resolution real time* echografie. Het risico is tegenwoordig met dunnere naalden en echogeleide puncties waarschijnlijk aanzienlijk kleiner dan dertig jaar geleden, in de orde van 0,1 procent.^{45,46} Recente gerandomiseerde studies ontbreken echter.

Uitgaande van een conservatief geschat miskraamrisico van gemiddeld 0,4 procent zou dit één miskraam extra per drie jaar betekenen als alle 83 vrouwen zouden kiezen voor prenatale diagnostiek. Bij toevoeging van het algoritme voor

trisomie 13/18 zouden er jaarlijks negen aangedane zwangerschappen extra vastgesteld worden, uitgaande van een 19 procentpunt hoger detectiecijfer,³⁵ 180 000 levend geboren kinderen per jaar, van wie 2,3 per 10 000 met trisomie 18¹⁰ en 1,4 per 10 000 met trisomie 13.¹⁰ Omdat respectievelijk 72 en 49 procent van de aangedane zwangerschappen eindigt in een miskraam of intra-uteriene vruchtdood, kan worden gesteld dat door toevoeging van het extra algoritme jaarlijks: zes zwangerschappen eerder in de zwangerschap afgebroken kunnen worden; de geboorte van drie aangedane kinderen kan worden voorkomen; en er maximaal één miskraam per drie jaar optreedt door invasieve diagnostiek bij een foutpositieve testuitslag.

Op zich gaat het bij 'de opbrengst' van het extra algoritme om kleine aantallen. Toch is de commissie het eens met de aanvragers dat toepassing van het extra algoritme de extra inspanning waard is. Het betreft immers niet een nieuw op te zetten programma, maar sanering van een bestaande praktijk. Het principe van niet-schaden noodzaakt hiertoe. Het extra aantal invasieve onderzoeken is gering (naar schatting 83 bij een FPR van 0,2 procent); veel kleiner dan bij voortzetting van 'de huidige praktijk' (FPR 6 procent) of bij invasieve diagnostiek naar aanleiding van het vaststellen van sonomarkers bij het SEO. Bovendien komt het voorgestelde beleid tegemoet aan 'het recht op weten' en verlost het de verloskundige hulpverleners van een conflict van plichten.

Op basis van het bovenstaande acht de commissie de verhouding tussen nut en risico verantwoord. De detectie/miskraamratio voor het gebruik van het extra algoritme komt uit op $9/0,33 = 27$; wat een gunstiger verhoudingsgetal is dan bij downsyndroom: 7,5 (uitgaande van een miskraamrisico van 0,4 procent).

3.4 Bijzondere omstandigheden

In paragraaf 1.3 stelde de commissie vast dat voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, vergunning slechts verleend wordt als 'bijzondere omstandigheden' daartoe aanleiding geven (artikel 7, derde lid, WBO). Volgens de commissie zijn die omstandigheden er.

In de eerste plaats brengt prenatale screening op downsyndroom onvermijdelijk ook andere foetale chromosoomafwijkingen aan het licht. Zwangere vrouwen dienen volledig geïnformeerd te worden, tenzij zij te kennen hebben gegeven geen gebruik te willen maken van hun 'recht op niet-weten'. Informatie onthouden over het feit dat met de screening op downsyndroom ook andere chro-

mosoomafwijkingen vastgesteld kunnen worden, verdraagt zich niet met ‘het recht op weten’.

In de tweede plaats betekent ‘het principe van niet-schaden’ dat ‘de huidige praktijk’ – met zijn grote kans op foutpositieve screeningsuitslagen voor trisomie 13/18 en het risico van een miskraam door een vlokentest of vruchtwaterpunctie – moet worden verlaten wanneer er een beter alternatief voorhanden is. De voorgestelde aanpassing van de screeningsmethode en informatieverstrekking kan deze transitie bewerkstelligen; of dit realiteit wordt, moet de evaluatie overigens nog bevestigen.

In de derde plaats kan gebruikmaken van de mogelijkheid van screening zinvolle handelingsopties bieden voor de betrokken vrouwen na een ongunstige uitkomst van screening en vervolgonderzoek. Zij kunnen eigen afwegingen maken: uitdragen van de zwangerschap en zich erop voorbereiden dat het kind zeer waarschijnlijk vóór of kort na de geboorte zal overlijden, dan wel besluiten de zwangerschap af te breken.

In de vierde plaats kan tijdig diagnosticeren van trisomie 13 of trisomie 18 de zwangerschapsbegeleiding verbeteren door obstetrische risico’s te voorkomen.

Conclusie

In dit advies beoordeelt de Commissie WBO een gemeenschappelijke vergunningaanvraag van de acht regionale centra voor prenatale screening. Deze aanvraag betreft een voorstel over de vraag hoe om te gaan met informatie over trisomie 13 en 18 – twee ernstige chromosoomafwijkingen die over het algemeen niet met het leven verenigbaar zijn. Deze informatie komt beschikbaar bij prenatale screening op downsyndroom. De vergunning van 21 december 2007 staat niet toe informatie over de kans op trisomie 13/18 te verstrekken aan de vrouw. Hulpverleners komen daardoor in een conflict van plichten. In de praktijk worden testuitslagen die wijzen op de aanwezigheid van trisomie 13/18, toch vaak meegedeeld, met alle bezwaren van dien, zoals de grote kans op foutpositieve uitslagen met het risico op een miskraam door de vlokcentest of vruchtwaterpunctie.

De huidige situatie is strijdig met ‘het recht op weten’ en ‘het principe van niet-schaden’. Er is een specifiek op trisomie 13/18 gerichte kansberekeningsmethode ontwikkeld om dit in goede banen te leiden. Inzet van de aanvraag is het verbeteren van de informatievoorziening aan de vrouw en een betere zwangerschapsbegeleiding.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven voorstel vergunningplichtig bevolkingsonderzoek betreft. Zij oordeelt dat de aanvraag voldoet aan het uitgangspunt dat het nut zich gunstig verhoudt tot de risico’s voor de deelnemers en aan de eis van ‘bijzondere omstandigheden’. De commissie vindt

dat ook voldaan wordt aan de wettelijke eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ en van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’, mits de geplande evaluatie aanvaardbare uitkomsten toont, zoals uiteengezet in paragraaf 3.1, en mits tegemoetgekomen wordt aan ‘het recht op niet-weten’ plus de andere opmerkingen in paragraaf 3.2.

Op basis van deze toetsing adviseert de commissie de minister de gevraagde vergunning te verlenen voor een periode van drie jaar, mits:

- ‘het recht op niet-weten’ voor deelnemers zo uitgewerkt wordt dat zij desgewenst niet geïnformeerd worden over een van de twee mogelijke screeningsuitslagen, en
- de informatiebrochure wordt aangepast conform de opmerkingen van de commissie in paragraaf 3.2.

De commissie adviseert de minister tot slot om als voorschrift aan het verlenen van vergunning de eis te verbinden dat de aanvragers binnen tweeënhalf jaar – op basis van de landelijke evaluatie – een nieuwe vergunningaanvraag voorleggen, en dat zij daarbij rekening houden met de opmerkingen van de commissie in paragraaf 3.1.

Literatuur

- 1 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 Gynecol* 2002; 20(3): 219-225.
 - 2 Jaarverslag Werkgroep Prenatale Diagnostiek. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Vereniging Klinische Genetica Nederland. Arnhem: 2001.
 - 3 Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6): 1761-1767.
 - 4 Gezondheidsraad. Prenatale screening (2). Downsyndroom, neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/06.
 - 5 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; 2007/05WBO. Internet: www.gr.nl.
 - 6 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996; nr 335. Den Haag. SDU Uitgeverij, Den Haag; 1996.
 - 7 Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2008; 146(7): 827-832.
 - 8 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(9): 788-789.
 - 9 Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19(2): 142-145.
-

- 10 Savva GM, Walker K, Morris JK. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenat Diagn* 2010; 30(1): 57-64.
- 11 Goc B, Walencka Z, Wloch A, Wojciechowska E, Wiecek-Wlodarska D, Krzystolik-Ladzinska J e.a. Trisomy 18 in neonates: prenatal diagnosis, clinical features, therapeutic dilemmas and outcome. *J Appl Genet* 2006; 47(2): 165-170.
- 12 Niedrist D, Riegel M, Achermann J, Schinzel A. Survival with trisomy 18--data from Switzerland. *Am J Med Genet A* 2006; 140(9): 952-959.
- 13 Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 1): 777-784.
- 14 Lin HY, Lin SP, Chen YJ, Hsu CH, Kao HA, Chen MR e.a. Clinical characteristics and survival of trisomy 13 in a medical center in Taiwan, 1985-2004. *Pediatr Int* 2007; 49(3): 380-386.
- 15 Vendola C, Canfield M, Daiger SP, Gambello M, Hashmi SS, King T e.a. Survival of Texas infants born with trisomies 21, 18, and 13. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(2): 360-366.
- 16 Tanigawa T, Nakayama D, Miura K, Miura S, Shimada T, Masuzaki H. Prenatal ultrasonographic findings may be useful in predicting the prognosis of trisomy 18. *Prenat Diagn* 2007; 27(11): 1039-1044.
- 17 Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet* 2010; 375(9715): 649-656.
- 18 Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Cuckle HS, Porter TF, Nyberg DA e.a. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007; 110(3): 651-657.
- 19 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(10): 877-879.
- 20 Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1999; 19(11): 1035-1042.
- 21 Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod* 2008; 23(9): 1968-1975.
- 22 Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C. Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet* 1987; 2(8556): 425-427.
- 23 Rijhsinghani A, Yankowitz J, Strauss RA, Kuller JA, Patil S, Williamson RA. Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997; 90(6): 884-888.
- 24 Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North America data. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 376-385.
- 25 De Souza E, Halliday J, Chan A, Bower C, Morris JK. Recurrence risks for trisomies 13, 18, and 21. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(12): 2716-2722.
-

- 26 Parker MJ, Budd JL, Draper ES, Young ID. Trisomy 13 and trisomy 18 in a defined population: epidemiological, genetic and prenatal observations. *Prenat Diagn* 2003; 23(10): 856-860.
- 27 Kagan KO, Wright D, Maiz N, Pandeva I, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(4): 488-492.
- 28 Grijseels EWM, Cohen-Overbeek TE, Adama van Scheltema PN, Groenenberg IAL, Schoonderwaldt EM, Steegers EAP e.a. Sonomarkers: subtiele echoscopische bevindingen op de 20-weekenecho, die zwak correleren met enkele chromosomale en niet-chromosomale afwijkingen bij de foetus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(41): 2225-2231 + commentaar 2310-2311.
- 29 Zeeman GG, Verhagen AA, Lind J, van de Vathorst S, Wildschut HI, Wolf H. Toetsing van late zwangerschapsafbreking, 2004-2007. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(48): 2632-2635.
- 30 Muller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Women's opinions on the offer and use of nuchal translucency screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26(2): 105-111.
- 31 Weinans MJ, Huijssoon AM, Tymstra T, Gerrits MC, 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(9): 705-708.
- 32 Graaf I de, Tijnstra T, Bleker OP, van Lith JM. Womens' preference in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2002; 22(7): 624-629.
- 33 Korenromp MJ. Parental adaptation to termination for fetal anomalies. Psychologische gevolgen voor ouders van zwangerschapsbeëindiging op grond van afwijkingen bij het kind. [Proefschrift]. Enschede: 2006.
- 34 Cuckle H, Arbuzova S. Multi-marker maternal serum screening for chromosomal abnormalities. In: Aubrey Milunsky, editor. *Genetic Disorders and the fetus Diagnosis, Prevention, and Treatment* (fifth edition). Baltimore: Johns Hopkins University, 2004:
- 35 Koster MP, Stoutenbeek P, Visser GH, Schielen PC. Trisomy 18 and 13 screening: consequences for the Dutch Down syndrome screening programme. *Prenat Diagn* 2010;
- 36 Jaques AM, Halliday JL, Francis I, Bonacquisto L, Forbes R, Cronin A e.a. Follow up and evaluation of the Victorian first-trimester combined screening programme for Down syndrome and trisomy 18. *BJOG* 2007; 114(7): 812-818.
- 37 Kirkegaard I, Petersen OB, Ulbjerg N, Topping N. Performance of first-trimester combined screening for trisomy 13 and 18 with the double test taken at a gestational age of 8 + 0 to 13 + 6. *Prenat Diagn* 2009; 29(6): 582-587.
- 38 Go AT, Hupkes HW, Lomecky M, Twisk J, Blankenstein JM, van Vugt JM. Evaluatie van een programma voor prenatale screening op downsyndroom door echoscopische nekplooimeting en serumbepalingen in het eerste trimester van de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(50): 2795-2799.
- 39 Berg M van den, Kleinveld JH, Sander MJ, van Vugt JM, Timmermans DR. Kwaliteit van nekplooimetingen; een exploratief onderzoek naar de uitvoering en de beoordeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(30): 1691-1696.
-

- 40 Koster MP, Wortelboer EJ, Engels MA, Stoutenbeek PH, Elvers LH, Visser GH e.a. Quality of nuchal translucency measurements in The Netherlands: a quantitative analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(2): 136-141.
- 41 Schielen PC, van Leeuwen-Spruijt M, Belmouden I, Elvers LH, Jonker M, Loeber JG. Multi-centre first-trimester screening for Down syndrome in the Netherlands in routine clinical practice. *Prenat Diagn* 2006; 26(8): 711-718.
- 42 Wortelboer EJ, Koster MP, Stoutenbeek P, Elvers LH, Loeber JG, Visser GH e.a. First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? *Prenat Diagn* 2009; 29(6): 588-592.
- 43 Bittles AH, Glasson EJ. Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(4): 282-286.
- 44 Heckerling PS, Verp MS. Amniocentesis or chorionic villus sampling for prenatal genetic testing: a decision analysis. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(7): 657-670.
- 45 Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y e.a. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5): 1067-1072.
- 46 Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol* 2008; 111(3): 589-595.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - drs. R.J. Boumans, *waarnemer*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - mr. dr. J.C.J. Dute
gezondheidsjurist, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. M.H. Prins
hoogleraar klinische epidemiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. F. Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie, Geertruidenberg
 - dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - W.A. van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie.

Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.