
**Wet bevolkingsonderzoek:
screening op downsyndroom
vroeg in de zwangerschap**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: screening op
Downsyndroom vroeg in de zwangerschap'
Uw kenmerk : POG/ZP 2 348 634
Ons kenmerk : U706/WvV/iv 272-G8
Bijlagen : 1
Datum : 2 oktober 2003

Mijnheer de minister,

Op 22 januari 2003 vroeg u de Gezondheidsraad om advies, op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), over een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam. De aanvraag betreft een procesevaluatie van prenatale screening op Downsyndroom – op basis van de zogenoemde nekplooiemeting en twee bloedtests – in een proefregio.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

Het advies onderstreept (wederom) dat nieuwe ontwikkelingen de veiligheid van prenatale screening op Downsyndroom steeds meer vergroten. Met tests zoals de nekplooiemeting is het aantal invasieve onderzoeken, en daarmee ook het aantal daardoor veroorzaakte miskramen, steeds verder te verlagen in vergelijking met screening op basis van uitsluitend de leeftijd van zwangere vrouwen of met de tripeltest. De voorgestelde procesevaluatie sluit aan bij de dynamiek in het wetenschappelijk onderzoek die de Commissie Prenatale Screening in mei 2001 heeft beschreven, en sluit ook aan bij haar advies implementatieonderzoek te doen naar screening op basis van alternatieven voor de tripeltest.

Binnenkort ontvangt u een gedeeltelijke actualisering van het advies van 2001, waarin de bedoelde alternatieven voor de tripeltest nader besproken zullen worden in het licht van nieuwe wetenschappelijke publicaties.

Graag maak ik gebruik van de gelegenheid nader in te gaan op een eerder door mij gemaakte opmerking over routine eersttrimesterechoscopie (brief d.d. 27 februari 2003, kenmerk U287/WvV/iv 272). Aanleiding zijn de zogenoemde pretecho's. In mijn brief van 27 februari

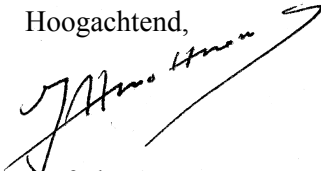


Onderwerp : aanbieding advies 'Wet bevolkingsonderzoek: screening op
Downsyndroom vroeg in de zwangerschap'
Ons kenmerk : U706/WvV/iv 272-G8
Pagina : 2
Datum : 2 oktober 2003

merkte ik op dat de Commissie WBO de routine eersttrimesterechoscopie niet beschouwt als vergunningplichtig. Dit ligt anders voor zogenoemde pretecho's. De commissie signaleert in het bijgaande advies dat een toenemend aantal zwangeren voor prenatale diagnostiek wordt verwezen omdat op een pretecho een vergrote nekplooi (*nuchal translucency*) te zien is. De uitgebreide echoscopie werkt het vinden van een vergrote nekplooi in de hand.

De commissie geeft hier geen oordeel over omdat dit buiten de adviesaanvraag viel. De conclusie dringt zich echter op dat pretecho's vergunningplichtig zijn. Sommige diagnostische centra bieden, bijvoorbeeld op hun website, zelfs expliciet screening op Downsyndroom en neuralebuisdefecten (open rug) aan in combinatie met een pretecho. Toch bereiken mij geen vergunningaanvragen hiervoor voor advies.

Hoogachtend,



prof. dr JA Knottnerus

Wet bevolkingsonderzoek: screening op downsyndroom vroeg in de zwangerschap

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2003/01WBO, Den Haag, 2 oktober 2003

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 en 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. Wet bevolkingsonderzoek: screening op downsyndroom vroeg in de zwangerschap. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/01WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-554-483-6

Inhoud

1	Inleiding <i>11</i>
1.1	Vraagstelling <i>11</i>
1.2	Wet op het Bevolkingsonderzoek <i>12</i>
1.3	Begrippen <i>13</i>
2	Beoordeling vergunningplicht en ‘extra’ vereisten <i>15</i>
2.1	Recente ontwikkelingen <i>15</i>
2.2	Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek <i>17</i>
2.3	Belang van de volksgezondheid <i>17</i>
2.4	Bijzondere omstandigheden <i>18</i>
3	Toetsing vergunningaanvraag <i>19</i>
3.1	Ontwikkelingen sinds 2001 <i>19</i>
3.2	Wetenschappelijke deugdelijkheid <i>22</i>
3.3	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen <i>25</i>
3.4	Nut en risico <i>27</i>
4	Conclusies <i>33</i>

Literatuur 35

Bijlage 37

A De commissie 43

Inleiding

1.1 Vraagstelling

Op 22 januari 2003 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus MC in Rotterdam. De aanvraag (VWS-kenmerk POG/ZP 2 348 634) heeft betrekking op een wetenschappelijk onderzoek naar prenatale screening op downsyndroom (DS) vroeg in de zwangerschap. Dit project haakt in op het advies van de Gezondheidsraad om in proefregio's implementatieonderzoek te doen met mogelijk betere alternatieven voor de tripeltest (GR01).

In het beoogde onderzoek krijgen duizend vrouwen tijdens de eerste zwangerschapscontrole screening op DS met de combinatietest aangeboden, bestaande uit een echoscopische nekplooiemeting in combinatie met de zogenoemde vroege dubbeltest, waarbij het gehalte van twee stoffen in het bloed wordt vastgesteld. Vrouwen die instemmen met het aanbod krijgen de screeningsuitkomst schriftelijk meegedeeld. Bij een positieve uitkomst van de combinatietest – als de kans op een kind met DS groter is dan 1 op 250 – kan met een vlokkentest of vruchtwaterpunctie worden vastgesteld of er wel of niet sprake is van DS of een andere chromosoomafwijking. Als dit inderdaad het geval is, kan de betrokken vrouw kiezen of zij de zwangerschap voortzet of laat afbreken.

Doel van het onderzoek is om via procesevaluatie in een proefregio de haalbaarheid van een verantwoord screeningsprogramma in de dagelijkse verloskundige praktijk te bepalen. Dit moet leiden tot een uitvoeringsprotocol voor de betrokken beroepsgroepen.

In de titel van het projectvoorstel wordt gesproken over zwangere vrouwen met een *lage* kans op een kind met DS. Bedoeld zijn vrouwen met een *gemiddeld* risico. Het gaat namelijk om niet op risico geselecteerde vrouwen, anders dan bijvoorbeeld zwangere vrouwen van 36 jaar of ouder.

Na een hoorzitting met de aanvrager en een niet bij het projectvoorstel betrokken deskundige heeft de aanvrager het voorstel op onderdelen aangepast. Op dit aangepaste voorstel d.d. 8 juli 2003 heeft het voorliggende advies betrekking.

Dit advies is opgesteld door de Commissie Wet op het Bevolkingsonderzoek, hierna te noemen: de commissie. De samenstelling is vermeld in bijlage A.

1.2 Wet op het Bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking (Sta96). De WBO, bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, voorziet in een vergunningstelsel.

Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is verboden zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in.

De WBO is alleen van toepassing op ‘bevolkingsonderzoek’. Dit is in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd 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.

De WBO heeft echter pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Vergunningplichtig zijn: bevolkingsonderzoek waaraan ioniserende straling te pas komt, bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt geweigerd als:

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

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt bovendien dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid, WBO). Voor bevolkingsonderzoek

naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt slechts vergunning verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven (artikel 7, derde lid, WBO).

1.3 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 hanteren wij voor de derde betekenis altijd het voorvoegsel ‘wetenschappelijk’ of gebruiken wij de synoniemen ‘project’ of ‘studie’.

Voor een goed begrip van de prestaties van een diagnostische test is inzicht nodig in de betekenis van de termen sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde en – bij prenatale screening op DS – ook het detectiepercentage.

- *Sensitiviteit*, of gevoeligheid, is het vermogen van een test om *alle* personen met de betreffende ziekte te identificeren, vaak uitgedrukt als het percentage van de werkelijke zieken met een positieve (dat wil zeggen afwijkende) testuitkomst. Een test met een hoge gevoeligheid leidt tot weinig fout-negatieve uitkomsten.
- *Specificiteit* is het vermogen van een test om *uitsluitend* personen met de betreffende ziekte te identificeren, vaak uitgedrukt als het percentage van de niet-zieken met een negatieve (dat wil zeggen niet-afwijkende) testuitkomst. Een test met een hoge specificiteit leidt tot weinig fout-positieve uitkomsten. Bij prenatale screening op DS betekent dit ook: weinig invasieve onderzoeken en daardoor veroorzaakte (iatrogene) miskramen.
- *Voorspellende waarde* van een positieve testuitkomst is de kans dat een persoon met een positieve testuitkomst inderdaad de betreffende ziekte heeft.
- *Detectiepercentage*: kengetal voor het vermogen van een bepaalde strategie (bijvoorbeeld gericht op een bepaalde subgroep van de populatie) om *alle* personen met de betreffende ziekte te identificeren. Anders dan de sensitiviteit – een kenmerk van de test – betreft dit niet alleen de opbrengst bij gescreenden (bijvoorbeeld zwangere vrouwen van 36 jaar of ouder), maar die van de totale populatie (alle zwangere vrouwen ongeacht hun leeftijd).

Van alle mogelijke screeningsstrategieën worden hier alleen de meest gangbare methoden besproken die in recent wetenschappelijk onderzoek aan de orde kwamen:

- 1 Tripeltest: bepaling van het gehalte aan drie merkstoffen in het bloed van zwangeren, namelijk alfafoetoproteïne (AFP), ongeconjugerd oestriol (uE_3) en humaan choriongonadotrofine (hCG), in het tweede trimester van de zwangerschap

- 2 Quadrupeltest: combinatie van 1 met inhibine-A als vierde merkstof, in het tweede trimester
- 3 NT-meting: echoscopische meting van de nekplooi (*nuchal translucency*), in het eerste trimester
- 4 (Vroege) dubbeltest: bepaling van het gehalte aan het eiwit *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A) en de vrije bètafractie van het hCG in het bloed van zwangeren, in het eerste trimester
- 5 Combinatietest: combinatie van 3 en 4
- 6 Geïntegreerde test: combinatie van 3 en PAPP-A in het eerste trimester, gevolgd door 2 in het tweede trimester.

Beoordeling vergunningplicht en ‘extra’ vereisten

In dit hoofdstuk schetst de commissie eerst de recente ontwikkelingen op het gebied van prenatale screening op downsyndroom in Nederland (2.1). Daarna bespreekt zij de vraag of het in de vergunningaanvraag beschreven project vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is en tevens wetenschappelijk onderzoek (2.2). Vervolgens komt aan de orde of het project voldoet aan de eisen van artikel 7, tweede en derde lid, WBO.

2.1 Recente ontwikkelingen

Sinds de jaren zeventig komen in Nederland zwangere vrouwen van 36 jaar en ouder in aanmerking voor prenatale screening op DS (tot 1985 lag de grens bij 38 jaar). Dit onderzoek gebeurt met invasieve tests: een vlokkentest bij een zwangerschapsduur vanaf tien weken of een vruchtwaterpunctie vanaf vijftien weken. Beide vormen van onderzoek zijn nagenoeg bewijzend voor het wel of niet aanwezig zijn van DS bij ongeborenen, maar hebben het risico dat een miskraam wordt opgewekt. Dit risico is volgens de literatuur 0,9 procent bij een zwangerschapsduur vanaf elf tot twaalf weken.

In de afgelopen vijftien jaar zijn andere, niet-invasieve tests op DS beschikbaar gekomen, zoals de tripeltest: de bepaling van het gehalte aan drie merkstoffen – alfafoetoproteïne (AFP), oestriol en humaan choriongonadotrofine (hCG) – in het bloed van zwangere vrouwen. De tripeltest kan vanaf een zwangerschapsduur van vijftien weken worden toegepast. Een andere methode van prenatale screening op DS is echoscopische meting van de dikte van de nekplooi (*nuchal translucency*, NT), een echovrije zone door

een onderhuidse vochtophoping in het nekgebied van de foetus, die bij een zwangerschapsduur van elf tot veertien weken het best waarneembaar is (Snij98, Wal03).

Deze nieuwere ‘kansbepalende’ tests geven *geen* uitsluitsel over het bestaan van DS: bij een afwijkende uitkomst is vervolgonderzoek met een invasieve test nodig om het vermoeden van DS te kunnen bevestigen of uit te sluiten. De NT-meting en de tripeltest worden in Nederland niet standaard aan zwangere vrouwen aangeboden. Toch worden ze steeds vaker toegepast, onder jongere maar ook oudere zwangeren. Dit verklaart misschien waarom het percentage zwangere vrouwen van 36 jaar en ouder dat van een invasieve screeningstest gebruikmaakt, tussen 1990 en 2001 is gedaald van 57 naar 32 (WPD01). De meeste zwangeren, ongeacht hun leeftijd, vinden dat zij moeten worden geïnformeerd over screening op DS en dat zij zelf moeten kunnen beslissen of zij daar wel of niet gebruik van maken (GR01, Mül03).

In 1998 vroeg de minister van VWS de Gezondheidsraad om advies over de ontstane situatie. Haar vraag was of het aanbod van prenatale screening met een invasieve test aan zwangere vrouwen van 36 jaar of ouder wetenschappelijk gezien wel de beste manier van screening is, of dat het beter is over te stappen op een nieuwere test.

In mei 2001 bracht een commissie van de Gezondheidsraad het gevraagde advies uit onder de titel ‘Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echo-scopie’ (GR01). Hierin concludeerde de commissie dat de invasieve vorm van testen niet langer verantwoord is als enige benadering. Bij een aanbod van de tripeltest aan *alle* zwangere vrouwen (dus niet alleen oudere) worden aanzienlijk meer gevallen van DS gevonden. In deze opzet zijn er veel minder invasieve tests nodig dan vroeger, namelijk alleen bij een positieve uitkomst van de tripeltest. Dit betekent een navenante vermindering van het aantal door invasief onderzoek veroorzaakte miskramen. Het advies luidde dan ook om een goed georganiseerd programma van prenatale screening met de tripeltest landelijk in te voeren, waarvoor *alle* zwangeren in aanmerking komen. De keus viel op de tripeltest als meest beproefde en organisatorisch minst ambitieuze benadering. Maar tegelijk adviseerde de commissie om in proefregio’s wetenschappelijk onderzoek te doen naar nog nieuwere vormen van prenatale screening die mogelijk de tripeltest kunnen overtreffen.

Prenatale screening op DS is in Nederland niet gestructureerd, behalve tot op zekere hoogte met het bestaande aanbod aan zwangeren van 36 jaar en ouder. Coördinatie, kwaliteitsbewaking en evaluatie ontbreken nagenoeg. Dit betekent ongelijke toegang tot prenatale screening, suboptimale zorg en onnodig leed. In de praktijk bestaat er grote variatie in het tijdens zwangerschapscontroles ter sprake brengen van de verschillende testmogelijkheden, evenals in voorlichting, uitvoering en houding van zorgverzekeraars (TK03).

Verder ondergaan steeds meer zwangeren een eerstetrimesterechoscopie ('termijnecho') of een 'pretecho'. Vooral bij 'pretecho's' – een veel uitvoeriger opname dan een termijnecho – kan een verdikte nekplooi als toevallsbevinding worden vastgesteld, zonder dat de zwangere vrouw vooraf de keus kreeg voorgelegd over wel of niet deelnemen aan screening op DS en zich kon beraden over de eventuele gevolgen daarvan.

2.2 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek

De commissie oordeelt dat het beoogde project te typeren is als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Er is namelijk sprake van een 'aanbod' zoals bedoeld in de WBO. Het onderzoek voorziet immers in een aanbod van screening aan duizend vrouwen, in de vorm van een nekplooimeting en een vroege dubbeltest, die hiervoor anders niet zouden worden benaderd. Tweede reden is dat het onderzoek plaatsheeft 'mede ten behoeve van de te onderzoeken personen'. De vrouwen die instemmen met het aanbod krijgen immers de screeningsuitkomst meegedeeld.

Het beoogde bevolkingsonderzoek is bovendien vergunningplichtig, omdat het gericht is op een ernstige aandoening waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is. Afbreking van de zwangerschap beschouwt de wetgever niet als behandeling of preventie.

Het in de aanvraag beschreven project is tevens wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Het project behelst immers een haalbaarheidsonderzoek (procesevaluatie).

2.3 Belang van de volksgezondheid

De uitkomst van het beoogde project kan bijdragen aan de ontwikkeling van het beleid voor prenatale screening. Er is al veel bekend over de testeigenschappen van serumscreening, NT-meting en andere vormen van prenatale screening op DS. Ook zijn belangrijke psychosociale kanten van prenatale screening onderzocht (Ber02, GR01, Mül03). Er is echter nog nauwelijks onderzoek gedaan, in Nederland of elders, naar de haalbaarheid van een verantwoord programma van screening op DS vroeg in de zwangerschap in de dagelijkse verloskundige praktijk.

Het beoogde project is bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek 'niet vordert'.

Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het is haar niet gebleken dat het beoogde project strijdig is met het belang van de volksgezondheid. Het onderzoek richt zich op een serieus gezondheidsprobleem. Volgens de

commissie biedt de eis van ‘het belang van de volksgezondheid’ dus geen grond om het beoogde project vergunning te weigeren.

2.4 Bijzondere omstandigheden

Voor bevolkingsonderzoek naar ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, zoals in dit geval, wordt slechts vergunning verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven.

Volgens de commissie zijn die omstandigheden voor prenatale screening op DS aanwezig, omdat zwangerschapsafbreking een voor de betrokken vrouwen zinvolle handelingsoptie kan zijn na een ongunstige uitkomst van screening en vervolgonderzoek. Deze opvatting sluit aan op eerdere adviezen van de Gezondheidsraad en op het standpunt van bewindslieden van VWS, juristen en ethici (Aar96, Gev94, Gev98, GR94, GR01, Ols96, Ros94, TK95, TK03a, Wer96). Op deze opvatting berust ook de voorlopige vergunning die de minister van VWS in 1998 heeft verleend voor het bestaande screeningsaanbod aan zwangeren van 36 jaar en ouder, en de vergunning die in 2000 is verleend voor een wetenschappelijk onderzoek van het EMGO-instituut van het VU medisch centrum naar de risicoperceptie, de besluitvorming en het psychisch welbevinden van zwangere vrouwen bij het aanbieden van prenatale screening met de tripeltest dan wel met de combinatietest (Sta98, VWS00). Het EMGO-project richt zich op zwangere vrouwen van alle leeftijden (dus niet alleen boven de 36 jaar).

Verder kan nog worden aangevoerd dat de aanvragers een test willen gebruiken die bij adequate toepassing leidt tot aanzienlijk minder (iatrogene) miskramen dan screening op basis van de tripeltest of uitsluitend de leeftijd van zwangere vrouwen.

Wel is terughoudendheid geboden. Er zijn immers geen mogelijkheden tot preventie of behandeling, en zwangerschapsafbreking of afzien van ingrijpen zijn de enige alternatieven die de vrouwen hebben bij een ongunstige uitslag. De commissie komt daarop terug bij bespreking van de nut-risicoverhouding.

Toetsing vergunningaanvraag

In hoofdstuk 2 is vastgesteld dat de aanvraag een vergunningplichtig bevolkingsonderzoek betreft dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, waarbij voldaan wordt aan de wettelijke eisen van ‘het belang van de volksgezondheid’ en ‘bijzondere omstandigheden’. In dit hoofdstuk wordt de wetenschappelijke deugdelijkheid getoetst (in paragraaf 3.2), wordt beoordeeld of voldaan is aan wettelijke regels (3.3) en worden nut en risico gewogen (3.4). Maar eerst wordt een overzicht gegeven van de ontwikkelingen sinds het Gezondheidsraadadvies over prenatale screening uit 2001 (3.1).

3.1 Ontwikkelingen sinds 2001

Situatie in 2001

Het Gezondheidsraadadvies uit 2001 over prenatale screening ging uit van de wetenschappelijke kennis op dat moment. De belangrijkste bevindingen uit het advies aangaande DS worden hier weergegeven.

De commissie stelde vast dat de uitkomst van invasief prenataal onderzoek (vruchtwaterpunctie, vlokcentest) nagenoeg bewijzend is voor het wel of niet aanwezig zijn van DS bij ongeborenen. Dit onderzoek kan echter een miskraam veroorzaken. Wegens dit risico en om praktische en financiële redenen komen alleen zwangeren met een verhoogde kans op DS in aanmerking voor dit onderzoek, en is deze screening in Nederland beperkt tot vrouwen die in de achttiende zwangerschapsweek 36 jaar of ouder zijn.

Als nadeel noemde de commissie dat deze leeftijdscreening voorbijgaat aan het feit dat de moeders van de meeste kinderen met DS *jonger* dan 36 jaar zijn tijdens hun zwangerschap. De afgelopen decennia is daarom gezocht naar betere methoden van risicoselectie dan op grond van leeftijd van de moeder alleen.

De tripeltest, aangeboden aan *alle* zwangeren, heeft een hoger detectiepercentage en leidt tot minder (iatrogene) miskramen dan leeftijdscreening. Dit blijkt uit een doelmatigheidsanalyse die op verzoek van de Gezondheidsraad is verricht (bijlage C van GR01). Daarbij gingen de onderzoekers, louter voor de vergelijking, ervan uit dat alle zwangere vrouwen gebruikmaken van het testaanbod en bij een positieve (dus in feite ongunstige) testuitkomst vervolgonderzoek laten doen. Zij gebruikten een kans van 1 op 250 op een levendgeboren kind met DS als grenswaarde voor een positieve testuitkomst. Bij deze veronderstellingen leidt leeftijdscreening jaarlijks tot bijna 30 000 vruchtwaterpuncties of vlokentests en de tripeltest tot ongeveer 20 000 vruchtwaterpuncties. Het detectiepercentage (het aantal zwangerschappen waarin door screening een geval van DS wordt vastgesteld, gedeeld door het totale aantal zwangerschappen) bedraagt voor leeftijdscreening en tripeltest respectievelijk 44 en 67 procent. De tripeltest, zo concludeerde de commissie, was een dermate beter alternatief voor leeftijdscreening dat invoering ervan niet langer zou mogen worden uitgesteld.

Voor de combinatietest (NT-meting plus dubbeltest in het eerste trimester van de zwangerschap) komt de doelmatigheidsanalyse in het advies uit op jaarlijks ongeveer 12 000 invasieve onderzoeken en een detectiepercentage van 85. Met andere woorden, vergeleken met het beleid van leeftijdscreening zou de combinatietest het percentage ontdekte foetussen met DS verdubbelen, terwijl het aantal invasieve onderzoeken en het aantal daardoor veroorzaakte miskramen naar verwachting van de commissie zou halveren (GR01). Ook voor vrouwen *onder* de 36 jaar bleek de combinatietest goede testkarakteristieken te hebben (sensitiviteit ongeveer 80 procent, specificiteit 96 procent).

De wetenschappelijke onderbouwing van de combinatietest vertoonde volgens het advies van 2001 nog lacunes (GR01). De berekende testeigenschappen waren nog niet in grote, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, prospectieve onderzoeken bevestigd. Het was onzeker of de geschatte sensitiviteit en specificiteit ook in de dagelijkse praktijk kunnen worden bereikt (GR01, Mal00, Snij02).

Deze onzekerheid betrof vooral de NT-meting. Die meting is bestudeerd in veel onderzoeken, waarvan de grootste bijna 100 000 zwangere vrouwen omvatte (Snij98), maar de uitkomsten ervan verschilden sterk. In de studies onder min of meer ongeselecteerde groepen zwangeren liep de gevoeligheid van NT-meting voor de opsporing van DS uiteen van 29 tot 91 procent (bij vier respectievelijk drie procent fout-positieve testuitkomsten, wat neerkomt op een specificiteit van 96 respectievelijk 97 procent) (Kor96, The98).

De variatie in uitkomsten hing samen met grote verschillen in meettechniek. NT-meting voldeed goed als de echoscopisten bijgeschoold waren, ervaring hadden en een gestandaardiseerde techniek en adequate software voor het bepalen van de kans op DS gebruikten (Mak97, Mon97, Paj00, Pan95, Snij98, The98). De resultaten waren slecht als aan die voorwaarden niet was voldaan, als er maar weinig tijd (hooguit drie minuten per test) beschikbaar was of als de screening vóór de tiende week van de zwangerschap plaats had (Bew95, Had98, Kor96, Mon97).

Recente ontwikkelingen

Intussen zijn de uitkomsten gepubliceerd van een grote prospectieve studie, de SURUSS met 47 500 deelnemers (Wal03a). SURUSS (*Serum, URine and Ultrasound Screening Study*) maakt het mogelijk de testeigenschappen van verschillende methoden van screening op DS onderling rechtstreeks te vergelijken en niet via schattingen op grond van modelberekeningen. Deze studie bevestigde dat nieuwere screeningsmethoden een aanzienlijk hogere sensitiviteit en specificiteit hebben dan de tripeltest (Wal03). Dit geldt voor de combinatietest, de quadrupeltest en de geïntegreerde test. Screening op basis van merkstoffen in de urine van zwangeren of van NT-meting (zonder vroege dubbeltest) geven volgens de uitkomst van SURUSS géén verbetering ten opzichte van de tripeltest.

Behalve van SURUSS zijn vanaf 2001 ook uitkomsten van kleinere prospectieve, niet-vergelijkende onderzoeken gepubliceerd, samen meer dan honderdduizend zwangere vrouwen omvattend (Bin02, Bri01, Cha03, Com02, Cro02, Gas01, Mic01, Nie01, Spe03, Way01, Zop01). Zij bevestigen dat voor optimale NT-meting adequate bijscholing van de echoscopist, gestandaardiseerde meettechniek en goede software nodig zijn (Bri01, Cha03, Gas01, Mal00, Mico01, Mon97, Snij02a). Dan zijn de kwaliteit, betrouwbaarheid (herhaalbaarheid) en gevoeligheid van NT-metingen hoog.

Volgens sommige publicaties lukte het in 17 tot 42 procent van de gevallen niet om een technisch adequate NT-meting te verkrijgen (Bew95, Cro02, Kor96, Wal03). Dit komt door onvoldoende standaardisatie van de meettechniek, gebruik van operateur-specifieke mediaanwaarden, omstandigheden zoals het niet beschikbaar zijn van de extra tijd die nodig is voor NT-meting, door het verrichten van NT-metingen vóór de tiende zwangerschapsweek, door een zekere vrijblijvendheid bij een wetenschappelijk onderzoek naar een nieuwe test waarvan de uitkomst nog geen gevolg voor de zorgverlening had, of door tekortschietende opleiding en ervaring. Het is echter haalbaar – ook bij screening op grote schaal en in verschillende landen – om het aantal mislukte NT-metingen tot vrijwel nul te beperken (Bin01, Bri01, Gas01, Gra99, Lam02, Spe03, Zop01). In een Schots onderzoek daalde het percentage mislukte NT-metingen van 27

naar 0,2 na aanpassing van het afspraaksysteem en van het beleid over het meedelen van de testuitkomst aan de zwangeren. Daardoor steeg de gevoeligheid van de combinatie-test van 62 naar 82 procent (Cro02).

Behalve van de test hangt de haalbaarheid van eerstetrimesterscreening af van de tijdigheid van het eerste bezoek aan de verloskundige. In Nederland krijgen zwangere vrouwen die zich aanmelden in de eerste lijn meestal het advies bij twaalf weken naar de verloskundige te gaan, al lijkt zich in de afgelopen jaren een vervroeging af te tekenen (GR01). Voor eerstetrimesterscreening is echter een eerste consult rond de negende week gewenst, ook met het oog op de besluitvorming over deelname aan screening.

De meeste afspraken voor NT-meting worden gepland op basis van een schatting van de zwangerschapsduur aan de hand van de datum waarop de laatste menstruatie begon. Bij NT-meting kan dan blijken – uit de kruinstuitlengte – dat het daarvoor te vroeg of te laat is. Om een onjuist moment te vermijden, lijkt het het beste de afspraak voor de meting bij elf weken te maken (Mul02).

De haalbaarheid van het screeningsprogramma hangt ook af van de tijd die nodig is voor *pre-testcounseling*, de uitvoering van de screening en de opvang van de zwangere vrouw met een afwijkende screeningsuitkomst. De commissie zijn alleen studies naar de duur van NT-meting bekend. Deze meting duurt gemiddeld bijna negen minuten en vrijwel nooit meer dan twintig minuten (Gra99, Spe03, Wal03). Hierbij is de tijd inbegrepen die nodig is voor een routine eerstetrimesterechoscopie ('termijnecho'). De onderzoeksduur hangt niet samen met de zwangerschapsduur of het lichaamsgewicht van de moeder. Soms is via de gebruikelijke, transabdominale route geen goede NT-meting mogelijk en is een transvaginale benadering nodig. Dit komt voor bij minder dan twee procent van de NT-metingen (Lam02). Deze omschakeling vergt ongeveer twintig minuten extra (Gra99).

3.2 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Doel van het onderzoek

Het onderzoek heeft tot doel om in een proefregio een verantwoord programma van prenatale screening op DS vroeg in de zwangerschap in te voeren en via een procesevaluatie de haalbaarheid ervan te bepalen. De belangrijkste aandachtspunten zijn:

- het percentage zwangeren dat zich vóór de elfde zwangerschapsweek meldt
- de vraag of zwangeren goed geïnformeerd en overeenkomstig hun houding jegens testen besluiten om wel of niet deel te nemen aan screening
- en de kwaliteit van de uitvoering van de combinatie-test.

De procesevaluatie moet informatie geven over factoren die de logistiek van het screeningsprogramma bevorderen of belemmeren. Die informatie vormt weer de basis van een protocol voor de uitvoering van eerstetrimsterscreening door de betrokken beroepsgroepen. Dat kan dan gebruikt worden als in Nederland wordt besloten tot toepassing van de combinatietest.

Tijdigheid

De commissie is het eens met de aanvragers – en de voormalige Commissie Prenatale Screening van de Gezondheidsraad (GR01) – dat er behoefte is aan informatie over de logistieke kanten van eerstetrimsterscreening in Nederland. Het is van belang te weten of een tijdige procedure haalbaar is.

Waarborgen voor informed consent

De commissie vindt het projectvoorstel ambitieus, gelet op de hoge eisen die prenatale screening op DS stelt aan de kwaliteit van de informatieverstrekking en het feit dat in Rotterdam 65 procent van de zwangere vrouwen allochtoon is. Zij stelt echter ook vast dat de aanvragers dit beseffen en een specifiek op allochtone zwangeren gericht project voorbereiden, getiteld ‘Ethnic variations in uptake of prenatal screening for Down’s syndrome’. De aanvragers willen voortbouwen op de ervaring van onderzoekers in Amsterdam, Londen en Oxford (Ber02, Dor02, Mül03).

Nagaan of in de praktijk daadwerkelijk kan worden voldaan aan de eis van *informed consent* is een cruciaal element van het in 2001 door de Gezondheidsraad aanbevolen proefbevolkingsonderzoek (GR01). Hierbij dienen de gevaren van *information overload* en van de plotseling dichtklappende ‘screeningsval’ te worden vermeden: het gefaseerd verstrekken van informatie mag zwangere vrouwen niet het zicht op de mogelijk verreikende gevolgen van deelname aan de screening ontnemen.

Als meetinstrument voor *informed consent* dient in het beoogde project de *multi-dimensional measure of informed choice* (MMIC), een gevalideerde uitkomstmaat (Dor02, Mic02). Anders dan gebruikelijk omvat deze uitkomstmaat niet alleen de dimensie ‘kennis’, maar ook de attitude jegens prenatale screening en de overeenstemming tussen deze kennis en attitude en het wel of niet meedoen aan screening. Van *informed choice* is sprake als iemand een positieve houding tegenover screening heeft, goed geïnformeerd is over relevante zaken en gebruikmaakt van het screeningsaanbod, of als een goed geïnformeerde persoon met een negatieve houding afziet van screening. Van het tegendeel is sprake bij de keuzes die slecht geïnformeerde personen maken en als attitude en gedrag niet met elkaar sporen.

Anders dan de naamgeving doet vermoeden, zijn *informed choice* en *informed consent* niet aan elkaar gelijk te stellen. De MMIC is een research-instrument, meet de kennis uitvoeriger, omvat zoals gezegd ook attitude en gedrag, en betreft niet alleen deelnemers aan screening maar ook niet-deelnemers. Gebruik van dit meetinstrument vergroot dus het inzicht of het haalbaar is dat zwangere vrouwen in vrijheid een wel-overwogen beslissing nemen om wel of niet gebruik te maken van het screeningsaanbod.

Waarborgen voor kwaliteit

De kwaliteit van de screening in het beoogde onderzoek wordt onder meer afgemeten aan het percentage onderzochte vrouwen met drie technisch adequate NT-metingen. ‘Technisch adequaat’ wil zeggen dat de NT-meting voldoet aan strikte kwaliteitscriteria (Nic02). Die zijn ontwikkeld door de *Fetal Medicine Foundation* (FMF), een Britse pioniersgroep met een Nederlandse afdeling die ook bijscholing van echoscopisten verzorgt, gekoppeld aan certificering en kwaliteitsbewaking.

Voorkomen van vertekening

Op dit moment krijgen zwangeren in Nederland niet standaard een termijnecho vroeg in de zwangerschap aangeboden. De ervaring leert dat sommige vrouwen om een NT-meting vragen, niet uit behoefte aan screening op DS, maar omdat dit hen de kans biedt om toch een echo te krijgen en de baby te zien. Dit vertekent de acceptatie van NT-meting.

In het onderzoek is daarmee rekening gehouden. Om die vertekening te vermijden krijgen alle vrouwen in de doelgroep een termijnecho aangeboden bij een zwangerschapsduur van elf tot veertien weken. Als zij op dit aanbod ingaan en ook een NT-meting willen, kan de termijnecho worden gecombineerd met de NT-meting.

Zinvolheid van effectmetingen

Het projectvoorstel behelst een haalbaarheidsonderzoek, maar omvat ook effectmetingen voor besluitvorming en angst. De commissie vindt deze metingen niet nodig voor de beoordeling van de haalbaarheid van het screeningsprogramma. Zij sluiten niet aan op de vraagstellingen en het projectvoorstel voorziet niet in een controlegroep: in een setting waarin de combinatietest aan alle zwangeren (zonder controlegroep) wordt aangeboden, kunnen angst en eventuele andere gevolgen van het screeningsaanbod niet goed beoordeeld worden.

Aanwezigheid analyseplan

Het projectvoorstel bevat nog geen beschrijving hoe de onderzoeksgegevens geanalyseerd zullen worden.

Conclusie

De commissie vindt dat het beoogde project voldoet aan de eis van wetenschappelijke deugdelijkheid, mits de tijdsinvestering voor *pre-test counselling*, NT-meting en opvang en verwijzing van zwangeren met een positieve, dat wil zeggen afwijkende, screeningsuitkomst wordt betrokken bij het haalbaarheidsonderzoek, de effectmetingen vervallen of overtuigend beargumenteerd worden, en een deugdelijk analyseplan wordt voorgelegd voordat het project begint.

3.3 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Wettelijk kader

Het wettelijke 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 vloeien rechten van deelnemers voort uit de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO, opgenomen in boek 7 van het Burgerlijk Wetboek), de Wet Bescherming Persoonsgegevens en de Wet Klachtrecht Cliënten Zorgsector. Het kwaliteitsbeleid van de screeningsorganisatie hoort te voldoen aan regels die zijn neergelegd in de Kwaliteitswet Zorginstellingen. Het Besluit Bevolkingsonderzoek, dat van toepassing is op het beoogde project, stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen: de schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek (Sta96). Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Het kunnen geven van weloverwogen toestemming vraagt om bedenktijd (Sta96).

Kwaliteit schriftelijk informatiemateriaal

In het beoogde project informeert de behandelend arts of verloskundige – zo is de bedoeling van de aanvragers – bij de eerste zwangerschapscontrole vrouwen over de voor- en nadelen van eerstetrimsterscreening. Zij geven de vrouwen een informatiefolder over de screening, een folder over het wetenschappelijk onderzoek en een toestemmingsformulier mee.

Na schriftelijke toestemming heeft de screening plaats. De screeningsuitkomst wordt schriftelijk meegedeeld aan de betrokken vrouwen en hulpverleners.

De commissie stelt vast dat de titel van het wetenschappelijke onderzoek verschillend is in de twee informatiefolders, het toestemmingsformulier en het onderzoeksprotocol. Als de titel van het protocol niet duidelijk is voor een leek kan een vereenvoudigde titel worden gebruikt, maar niet een andere. Folders en verklaring moeten een kenmerk met datum hebben, zodat duidelijk is welke informatie is verstrekt en voor welk onderzoek toestemming is verleend.

De commissie vindt dat de begrijpelijkheid van de twee folders te verbeteren valt. Dit kan door de tekst in te korten, bijvoorbeeld de paragrafen ‘Wat is het syndroom van Down?’, ‘De vlokentest’ en ‘De vruchtwaterpunctie’. Hier dreigt het gevaar van *information overload*. De informatiefolder over het wetenschappelijk onderzoek bevat veel onnodige overlap met de andere folder. De begrijpelijkheid kan verder worden verbeterd door moeilijke woorden te vermijden. Duidelijk moet zijn dat de bloedtest bij de moeder wordt afgenomen en dat de nekpluimmeting het kind betreft.

De informatiefolder over het wetenschappelijk onderzoek moet al meteen in de inleiding duidelijk maken dat het gaat om een verzoek om deelname aan een wetenschappelijk onderzoek. De omschrijving van het doel van het wetenschappelijk onderzoek moet overeenkomen met het gewijzigde projectvoorstel d.d. 8 juli 2003.

In de passage over vertrouwelijkheid staat dat de onderzoeksgegevens vallen onder het medisch beroepsgeheim. Dit moet zijn: de privacywetgeving waaronder de Wet Bescherming Persoonsgegevens) en het beroepsgeheim. Niet vermeld wordt hoe lang de gegevens bewaard blijven en wat de rechten van de deelnemers zijn met betrekking tot die gegevens. De commissie mist informatie over de verzekering die de onderzoeker heeft afgesloten. Het heeft de voorkeur informatie daarover in een bijlage op te nemen.

In het toestemmingsformulier is bij de zinsnede over toestemming om de gegevens te verwerken niet duidelijk wat precies bedoeld wordt met ‘de doelen zoals beschreven in de informatiebrief’. Bij de toestemming voor deelname geldt dit voor ‘bovengenoemd onderzoek’. Om misverstand te vermijden is een precieze verwijzing, met kenmerk en datum, of een bondige samenvatting van het bedoelde nodig.

In het formulier wordt (ook) toestemming gevraagd om ‘lichaamsmateriaal’ (bloed?) te bewaren voor eventueel wetenschappelijk onderzoek met eenzelfde doel. Volgens de commissie past dit niet binnen de doelstelling van een haalbaarheidsonderzoek en moet hiervoor apart toestemming gevraagd worden.

Conclusie

De commissie vindt dat voldaan wordt aan de eis van overeenstemming met wettelijke regels, mits de titel, het informatiemateriaal en het toestemmingsformulier worden aangepast, rekening houdend met bovenstaande opmerkingen en die in hoofdstuk 1.

3.4 Nut en risico

3.4.1 Alternatieven

De nut-risicoverhouding van een proefbevolkingsonderzoek valt ongunstig uit als er voor de te onderzoeken screeningsmethode betere alternatieven zijn. Dan zouden de potentiële deelnemers worden blootgesteld aan onnodig risico. Zijn er betere alternatieven voor de combinatietest die de aanvragers willen gebruiken?

Allereerst valt te denken aan de quadrupeltest. Die voldoet – althans als bloedtest – aan belangrijke criteria voor een geschikte screeningstest, zoals eenvoudige toepassing en lage kosten. De quadrupeltest omvat behalve van drie andere serummarkers bepaling van het gehalte aan AFP in het moederlijk bloed. Daardoor kan met de quadrupeltest behalve op DS worden gescreend op (open) neuralebuisdefecten (NBD): ernstige aandoeningen zoals anencefalie en open rug (spina bifida) (GR01). Als screeningstest op DS heeft de quadrupeltest als nadeel dat zij later in de zwangerschap – na 14 weken – toepasbaar is en een lagere specificiteit heeft dan de combinatietest: het aantal fout-positieve uitkomsten is groter (Wal03). Onlangs hebben de betrokken beroepsgroepen gekozen voor echoscopische screening op NBD (Vad03). Er zijn daarom geen goede argumenten voor de quadrupeltest als alternatief voor de combinatietest.

In de tweede plaats valt te denken aan de geïntegreerde test. Die heeft op dit moment duidelijk de beste testeigenschappen (Wal03), maar is organisatorisch ook de meest ambitieuze screeningsstrategie. De procedure omvat screening in het eerste trimester, bij voorkeur bij tien weken, en in het tweede trimester, waarna de uitkomst wordt meegedeeld. De geïntegreerde test is in een aantal Europese en Amerikaanse centra geïntroduceerd (Wal03). Praktische ervaringen hiermee zijn echter nog niet gedocumenteerd. Het staat op dit moment dan ook niet vast of de voordelen van de geïntegreerde test bevolkingsbreed te realiseren zijn. Daarom is deze test nog geen reëel alternatief.

Er is veel onderzoek gedaan naar foetale cellen of vrij circulerend foetaal DNA in moederlijk bloed (GR01). Ook recent onderzoek heeft echter nog geen bruikbare test geleverd die kan dienen als alternatief voor of als aanvulling op de combinatietest (Bia02, Hol01).

De commissie concludeert op grond hiervan dat er (nog) geen praktisch toepasbare alternatieven voor de combinatietest zijn die de voorkeur verdienen. Tegen de gekozen methode bestaat in dat opzicht dus geen bezwaar. Maar wegen de te verwachten voordelen van het voorgestelde project wel op tegen de nadelen voor de deelnemers? En zijn organisatie en kwaliteitsbewaking voldoende? Die aspecten worden in de volgende paragrafen beoordeeld.

3.4.2 *Voordelen*

Het potentiële nut van het beoogde project is vooral wetenschappelijk van aard. Gelet op de verstrekkende gevolgen die screening op DS kan hebben ondersteunt de commissie het grote belang van implementatieonderzoek (GR01). Het project kan echter ook nuttig zijn voor de deelnemers zelf. De commissie heeft zich afgevraagd of zij daarbij het nut van de voorgestelde eerstetrimsterscreening moet vergelijken met het officiële beleid van leeftijdscreening, met de bestaande praktijk met zijn wildgroei en nagenoeg ontbreken van kwaliteitsbewaking of met de door de Gezondheidsraad voorgestelde screening met de tripeltest (GR01). Vergelijking met een situatie zonder screening is volgens haar niet realistisch, omdat van zo'n blanco situatie al decennialang geen sprake meer is. De commissie koos voor de tripeltest als referentiepunt voor haar betoog, gelet op het advies van 2001 (GR01).

Een eerste groot voordeel van de combinatietest is dat hiermee DS beter vast te stellen is en met minder fout-positieve testuitkomsten en dus minder iatrogene miskramen dan met de tripeltest.

Een ander voordeel van de gekozen aanpak is dat bij een negatieve screeningsuitkomst vrouwen vroeger in de zwangerschap gerustgesteld worden. Uit attitude-onderzoek blijkt dat vrouwen een voorkeur hebben voor eerste- boven tweedetrimsterscreening (Gra99a, Kor97, Mon98). Veel zwangere vrouwen zeggen desgevraagd abortus vroeg in de zwangerschap technisch en emotioneel (nog geen kindbewegingen) minder belastend te vinden dan latere abortus (Gra99a, Kor97). Zwangerschapsafbreking in het eerste trimester kan daarnaast poliklinisch worden uitgevoerd met zuigcurettage en leidt minder vaak tot complicaties dan later in de zwangerschap (Law94). Of een vroege ingreep daadwerkelijk psychisch minder belastend is bij een gewenste zwangerschap waarin sprake is van een ernstige aangeboren aandoening, staat echter niet vast.

Is er in eerste instantie een fout-positieve testuitslag voor DS (een verdikte NT die na de vlokcentest niet op een chromosoomafwijking blijkt te berusten), dan is dit een risico-indicator voor het bestaan van andere aangeboren afwijkingen (vooral van het hart) waaronder bepaalde, zeldzame genetische syndromen van de foetus en het optre-

den van abortus (Sou01, Wal03). Vrouwen met een fout-positieve uitkomst krijgen dan ook het advies om in het tweede trimester van de zwangerschap geavanceerd ultraluidsonderzoek te laten doen. De betekenis hiervan voor de verhouding tussen voor- en nadelen van NT-screening is nog onvoldoende onderzocht (GR01).

Een ander, wel duidelijk voordeel van de combinatietest is dat de besluitvorming na een positieve, dus afwijkende, screeningsuitkomst minder onder tijdsdruk staat, omdat de uitslag al in het eerste trimester bekend is.

3.4.3 *Nadelen voor de deelnemers*

Screening vroeg in de zwangerschap (met de combinatietest) kent ook nadelen. Een eerste nadeel hangt samen met de kans op een spontane abortus. Die kans hangt in het algemeen af van de leeftijd van de moeder en is volgens een groot Deens onderzoek 9 procent voor vrouwen van 20 tot 25 jaar, oplopend tot 75 procent voor vrouwen boven de 45 jaar (Nyb00). De kans op een spontane miskraam is groter dan gemiddeld als het kind DS of een andere chromosoomafwijking heeft. De kans daalt bij toenemende zwangerschapsduur. Gerekend vanaf het eerste trimester is de kans op spontane abortus dan ook groter dan vanaf het tweede trimester. Die kans is bij DS ongeveer 30 procent bij twaalf weken en 20 procent bij zestien weken (Hal95, Mor99, Snij99, Spe01). Vergeleken met screening in het tweede trimester krijgen bij eerstetrimesterscreening daardoor méér vrouwen de diagnose DS te horen terwijl hun zwangerschap zonder inmenging spontaan zou eindigen, en komen méér vrouwen te staan voor een ingrijpende beslissing die niet nodig zou zijn als er geen screening plaats had, omdat de zwangerschap niet voltooid zou worden. Het gaat hier om een gradueel, niet om een principiële verschil. Overigens is de stap naar het eerste trimester al in 1983 gezet, toen de vlokcentest in Nederland werd geïntroduceerd.

Een ander nadeel is de grotere kans op mislukken van het vervolgonderzoek. Zoals gezegd is de uitkomst van vruchtwateronderzoek of vlokcentest nagenoeg bewijzend voor het wel of niet aanwezig zijn van DS bij ongeborenen. Vergeleken met vruchtwateronderzoek lukt het bij de vlokcentest echter vaker niet om geschikt onderzoeksmateriaal te verkrijgen of is de uitkomst vaker niet informatief (bijvoorbeeld door mozaïcisme). De vrouw krijgt dan alsnog vruchtwateronderzoek aangeboden. De kans op mislukken van de vlokcentest is het kleinst als de test wordt toegepast bij zwangeren met een vergrote kans op chromosoomafwijkingen in het ongeboren kind (GR01), zoals hier het geval is bij een positieve screeningsuitkomst.

Een derde nadeel zou zijn dat de vlokcentest een groter risico van een door de ingreep veroorzaakte miskraam heeft dan vruchtwaterpunctie. Dit geldt echter vooral wanneer de vlokcentest vóór de negende of tiende zwangerschapsweek is uitgevoerd. In het voorgestelde project betreft het echter vlokcentests bij ongeveer elf weken of later.

Dan verschilt het miskraamrisico nauwelijks met dat van vruchtwateronderzoek (Bra02, Smi92). Dit risico bedraagt volgens de literatuur bijna één procent (Mul02, Tab86). Het miskraamrisico van vlokcentest en vruchtwaterpunctie hangt overigens sterk af van de operateur (Ble01). In Nederland worden deze diagnostische tests alleen gedaan in gespecialiseerde centra door ervaren gynaecologen. Aangenomen wordt dat het miskraamrisico in Nederland de helft kleiner is dan volgens de literatuur (GR88, GR01).

Een praktisch nadeel kan zijn dat veel vrouwen zich laat melden voor een eerste zwangerschapscontrole en te laat zijn voor de combinatietest. Dan kan serumscreening in het tweede trimester als vangnet nodig zijn. Het project kan meer duidelijkheid geven over de omvang van dit praktische nadeel.

Anders dan met de tripeltest kan met de combinatietest niet op neuralebuisdefecten worden gescreend. Dit betekent dat moet worden voorzien in afzonderlijke screening. Dit probleem kan vervallen nu de drie betrokken beroepsgroepen overeenstemming hebben bereikt over screening op NBD met tweedetrimesterechoscopie (Vad03), mits hiervoor vergunning verkregen wordt. Voor de deeneemsters aan het voorgestelde project is hiermee het probleem echter niet ondervangen.

3.4.4 *Organisatie en kwaliteitsbewaking*

Rotterdam telt elf verloskundige groepspraktijken en vijf ziekenhuizen. Het plan is het screeningsprogramma stapsgewijs, per groepspraktijk en per ziekenhuis, te introduceren. Deze stapsgewijze benadering heeft tot doel de 'kinderziekten' van een nieuw screeningsprogramma zo veel mogelijk te beperken, naar het model van de gefaseerde invoering van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker (1989 - 1976). Op het gebied van prenatale screening is in Oxford goede ervaring met deze benadering opgedaan.

Het projectvoorstel voorziet in een regionale structuur voor prenatale screening die alle betrokken partijen omvat. Dit geeft uitdrukking aan de gezamenlijke verantwoordelijkheid van de hulpverleners voor de kwaliteit daarvan. De betrokkenheid van ook niet-verloskundig actieve huisartsen in deze regionale structuur is bijvoorbeeld van belang voor de ondersteuning van activiteiten om het eerste bezoek aan de verloskundige te vervroegen. In Rotterdam meldt zich thans de helft van de zwangere vrouwen in het eerste trimester. Allochtone zwangeren (65 procent van het totale aantal in Rotterdam) krijgen speciale aandacht omdat zij zich gemiddeld later dan autochtonen aanmelden.

De kwaliteit van NT-meting hangt sterk af van de opleiding en ervaring van de echoscopist en van de gebruikte apparatuur.

Ervaring vergroot de betrouwbaarheid en gevoeligheid van NT-metingen (Paj98, Paj00). In de loop van SURUSS halveerde het aantal mislukte NT-metingen vrijwel. Het aantal mislukte of technisch niet-adequate NT-metingen was in deze studie gemiddeld 19 procent voor echoscopisten met weinig ervaring (minder dan 200 NT-metingen) en

14 procent voor echoscopisten met meer ervaring (meer dan 400 NT-metingen). Dit percentage liep uiteen van 0,3 tot 22 afhankelijk van het merk en het type apparaat. De invloed van het apparaat stond los van de ervaring van echoscopisten (Wal03).

Dit houdt de eis in dat NT-meting gebundeld wordt in handen van een zeer beperkt aantal echoscopisten. Zij moeten gecertificeerd zijn (FMF), bereid zijn tot externe kwaliteitscontrole en geschikte apparatuur en software gebruiken. Het projectvoorstel voorziet hierin.

De grootste uitdaging zal zijn het screeningsaanbod zo te presenteren dat daadwerkelijk sprake is van *informed choice*. Als aan dat vereiste niet wordt voldaan, komt de morele rechtvaardiging van het aanbod onder druk te staan (GR01).

Het projectvoorstel voorziet in de opzet van een voorlichtingsprogramma, de opleiding van *genetic nurses*, en bij- en nascholing. De behandelend arts of verloskundige informeert de vrouwen bij de eerste zwangerschapscontrole over screening op DS vroeg in de zwangerschap en over de procesevaluatie en overhandigt een brochure met informatie daarover en een toestemmingsformulier. Vrouwen die willen deelnemen aan de screening kunnen dat kenbaar maken aan hun verloskundige of arts of zelf een afspraak maken. Als zij zich aanmelden bij het screeningscentrum krijgen zij van *genetic nurses* desgewenst nadere informatie over voor- en nadelen van de screening.

3.4.5 Conclusie

De commissie verwacht dat het te verwachten nut van het beoogde project zich gunstig verhoudt tot de risico's voor de deelnemers. Zij heeft daarbij zwaar laten wegen dat toepassing van de combinatietest het aantal iatrogene miskramen dat voortvloeit uit prenatale screening op DS, belangrijk kan verminderen, en dat implementatieonderzoek van groot belang is voor de besluitvorming over prenatale screening.

Conclusies

In dit advies beoordeelt de commissie een vergunningaanvraag voor procesevaluatie van prenatale screening op downsyndroom in het eerste trimester van de zwangerschap. Zij concludeert dat de screening vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is en ook wetenschappelijk onderzoek, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO.

Volgens de commissie voldoet het beoogde project aan de wettelijke eisen van ‘het belang van de volksgezondheid’ en ‘bijzondere omstandigheden’. Mits de vier onderstaande voorwaarden worden vervuld geldt dit ook voor de eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ en ‘overeenstemming met wettelijke regels’. De commissie verwacht dat het te verwachten nut van het beoogde project zich gunstig verhoudt tot de risico’s voor de deelnemers.

Zij stelt de minister voor de gevraagde vergunning te verlenen en daaraan de volgende voorschriften te verbinden:

- de tijdsduur van *pre-test counselling*, NT-meting en opvang/verwijzing van zwangeren met een ‘positieve’ screeningsuitkomst wordt onderzocht (paragraaf 3.1.3)
- effectmetingen van besluitvorming en angst komen te vervallen of worden overtuigend beargumenteerd (3.1.3)
- vóór het begin van het project wordt een deugdelijk analyseplan opgesteld
- de titel, het informatiemateriaal en het toestemmingsformulier worden aangepast, rekening houdend met de opmerkingen van de commissie (3.2 en hoofdstuk 1).

Literatuur

-
- Aar96 Aartsen JGM. De wet op het bevolkingsonderzoek. Tijdschr Gezondheidsrecht 1996; 20: 71-84.
- Bar02 Barth PG, Arts WFM, Brouwer OF, van Nieuwenhuizen O, Rotteveel JJ, Smit LME, Vles JSH. Screening op spina bifida. Echografie tijdens de zwangerschap kan problemen voorkomen. Med Contact 2002; 57: 1775-6.
- Ber02 Van den Berg M, Timmermans DRM, Kleinveld JH, van Gent CHS, van Vugt JMG, de Smit DJ, et al. Test uptake and reasons for testing among pregnant women who are offered prenatal screening for congenital defects (Abstract). Wetenschappelijke dag Community Genetics. Amsterdam, Vumc, 2002.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
-

- 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.
- 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, Sonek JD, Mckenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy21 at 15-22 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 15-8.
- Com02 Comas C, Torrents M, Muñoz A, Antolin E, Figueras F, Echevarria 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gev94 Gevers JKM. Wet op het bevolkingsonderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 729-31.
- Gev98 Gevers JKM. Wetgever en screening: de perikelen rond de Wet bevolkingsonderzoek. *Tijdschr Gezondheidsrecht* 1998; 22: 126-33.
- GR88 Gezondheidsraad. Neuraalbuidefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 1988; publicatie nr. 1988/15.
- 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.
- GR01 Gezondheidsraad. Prenatale screening : Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/11.
- GR03 Gezondheidsraad. Prenatale screening (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie in voorbereiding.
- 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).
- Gra99a de Graaf IM, Tijnstra T, Bleker OP, van Lith JMM. Women prefer first trimester screening for Down syndrome. In: de Graaf I. On first trimester Down syndrome screening. Amsterdam: 1999 [proefschrift].
- 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.

- 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.
- 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.
- Hol01 Holzgrewe W. Prenatal diagnosis using fetal cells and free fetal DNA in maternal blood. *Clin Perinatol* 2001; 28: 353-65.
- 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.
- 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 screening for fetal Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 730-5.
- Law94 Lawson HL, Frye A, Atrash HK, Smith JC, Shulman HB, Ramick M. Abortion mortality, United States, 1972 through 1987. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1365-72.
- Lep03 Leporrier N, Herrou M, Morello R, Leymarie P. Fetuses with Down's syndrome detected by prenatal screening are more likely to abort spontaneously than fetuses with Down's syndrome not detected by prenatal screening. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 18-21.
- Mak97 Makrydimas G, Lolis D. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1630-1.
- 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.
- 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.
- Mul02 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.
- Mül03 Müller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Women's opinion on the offer and use of nuchal translucency screening for Down's syndrome [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.
-

- 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.
- Nyb00 Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 1708-12.
- Ols96 Olsthoorn-Heim ETM. Wet Bevolkingsonderzoek vraagt om bedachtzaamheid. *Tijdschr. Gezondheidsrecht* 1996; 20: 57.
- 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, Drogtop AP, Bossuyt PM, Bilardo CM. Intra- and interoperator repeatability of the nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 297-301.
- 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.
- 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.
- Ros94 Roscam Abbing HDC. Preventie altijd goed? *Med Contact* 1994; 49: 676-7.
- Smi92 Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, et.al. *Lancet* 1992; 340: 1237-44.
- 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.
- 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.
- Snij02a Snijders R, Smith E. The role of fetal nuchal trans-lucency in prenatal screening. *Curr opin obstet Gynecol* 2002; 14: 577-85.
- 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.
- 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.
-

- Sta96 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, 1996.
- Sta98 Vergunningen bevolkingsonderzoek dd 16 september 1998/nr. GZB/GZ/98-4520. Staatscourant 1998; 178:9.
- Tab86 Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; i: 1287-93.
- The98 Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, et al. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998; 18: 133-7.
- TK95 Brief over genetische screening d.d. 9 februari 1995 van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Vaste Commissie voor VWS van de Tweede Kamer der Staten Generaal. Kenmerk PAO/GZ 95-793.
- 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.
- Vad03 Commissie Verloskunde. Verloskundig Vademecum. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2003.
- VWS00 Brief dd 17 juli 2000 van de minister van VWS aan het bestuur van het Instituut voor Extramuraal Geneeskundig onderzoek van de Vrije Universiteit te Amsterdam. Kenmerk GZB/GZ 2070279.
- Wal03 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).
- 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.
- Wer96 de Wert GMWR. Screening op dragerschap van cystische fibrose. Een ethisch commentaar. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1996; 109: 46-55.
- 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.
- WPD01 Jaarverslag Werkgroep Prenatale Diagnostiek 2001.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar sociale aspecten van medische technologie; Erasmus MC Rotterdam
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr JH Dekker
huisarts, Amsterdam
 - dr JJM van Delden
hoogleraar medische ethiek; Universiteit van Utrecht
 - dr mr JCJ Dute
gezondheidsjurist; Universiteit Maastricht
 - dr LP ten Kate
hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
 - dr MH Prins
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
 - dr F Sturmans
emeritus-hoogleraar epidemiologie; Geertruidenberg
 - JK van Wijngaarden, arts, *waarnemer*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
 - dr PMM Beemsterboer, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

