
Wet bevolkingsonderzoek: aanzet tot een landelijk programma voor prenatale screening

downsyndroom en neuralebuisdefecten





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: aanzet tot een landelijk programma voor prenatale screening - downsyndroom en neuralebuisdefecten*
Uw kenmerk : PG/ZP 2.671.702, 2.682.090, 2.688.618, 2.695.562, 2.693.407, 2.698.281 en 2.702.794
Ons kenmerk : U-1191/WvV/db/272-R9
Bijlagen : 1
Datum : 5 oktober 2006

Mijnheer de minister,

Tussen 31 maart en 31 juli 2006 vroeg u de Gezondheidsraad advies over acht vergunningaanvragen voor prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Dit op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). De Commissie WBO van de Gezondheidsraad heeft besloten gefaseerd te rapporteren. Zij vindt het gezien de informatie die de aanvragers verstrekten nog te vroeg om een advies uit te brengen. In dit stadium moet de commissie volstaan met een aantal constatering. In dit tussenbericht geeft zij aan op welke punten naar haar oordeel de aanvragers nog duidelijkheid moeten verschaffen. Zij bespreekt de acht aanvragen gezamenlijk.

Hierbij ontvangt u het tussenbericht dat is opgesteld door de Commissie WBO. Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Hoogachtend,

Prof. dr JA Knottnerus

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

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

Wet bevolkingsonderzoek: aanzet tot een landelijk programma voor prenatale screening

downsyndroom en neuralebuisdefecten

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2006/03WBO, Den Haag, 5 oktober 2006

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een onafhankelijk wetenschappelijk 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. 22 Gezondheidswet).

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

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



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

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: aanzet tot een landelijk programma voor prenatale screening; downsyndroom en neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/03WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN-10: 90-5549-619-7

ISBN-13: 978-90-5549-619-8

Inhoud

1	Inleiding	7
1.1	Achtergrond	7
1.2	Naar een landelijk programma voor prenatale screening	8
1.3	Wet op het bevolkingsonderzoek	9
1.4	Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek	10
1.5	Beoordelingsprocedure, leeswijzer	10

2	Voorlichting	11
2.1	Stand van de wetenschap en kabinetsbeleid	11
2.2	De aanvragen	12
2.3	Standpunt van de commissie	12

3	De combinatietest	14
3.1	Stand van wetenschap en kabinetsbeleid	14
3.2	De aanvragen	15
3.3	Standpunt van de commissie	16

4	Tweedetrimesterechoscopie	17
4.1	Stand van wetenschap en kabinetsbeleid	17
4.2	De aanvragen	18
4.3	Standpunt van de commissie	18

5	Echocentra	19
5.1	Stand van wetenschap en kabinetsbeleid	19
5.2	De aanvragen	20
5.3	Standpunt van de commissie	20

6	Laboratoriumonderzoek	21
6.1	Kabinetsbeleid	21
6.2	De aanvragen	21
6.3	Standpunt van de commissie	22

7	Regionale coördinatie en kwaliteitsbewaking	23
7.1	Kabinetsbeleid	23
7.2	De aanvragen	23
7.3	Standpunt van de commissie	24

8	Registratie en monitoring	25
8.1	Kabinetsbeleid	25
8.2	De aanvragen	25
8.3	Standpunt van de commissie	26

9	Centraal orgaan	27
9.1	Kabinetsbeleid	27
9.2	De aanvragen	27
9.3	Standpunt van de commissie	27

10	Evaluatie	29
10.1	Kabinetsbeleid	29
10.2	De aanvragen	30
10.3	Standpunt van de commissie	30

11	Conclusie	31
----	-----------	----

	Literatuur	32
--	------------	----

	Bijlage	35
A	De commissie	36

Inleiding

1.1 Achtergrond

In november 2003 maakte de staatssecretaris van VWS het kabinetsstandpunt over prenatale screening op downsyndroom bekend. Dit houdt in dat alle zwangere vrouwen op de hoogte gesteld moeten worden van de mogelijkheid van screenen op downsyndroom.¹ Alleen vrouwen van 36 jaar en ouder (in de achttiende week van de zwangerschap) krijgen de test voor prenatale screening op downsyndroom vergoed. Jongere vrouwen kunnen zich op eigen kosten laten screenen. Als de testuitkomst ‘positief’ is (een vergrote kans op downsyndroom aangeeft) en zij in aanmerking komen voor invasieve prenatale diagnostiek, wordt dit laatste wél vergoed.² Uitgangspunt is een hoge kwaliteit van screening voor alle vrouwen, ongeacht hun leeftijd.² Prenatale diagnostiek op medische indicatie valt buiten de reikwijdte van de WBO.

Op 15 september 2005 volgde een brief aan de Tweede Kamer over de organisatie van prenatale screening, op basis van een voorstel van de betrokken beroepsgroepen en het RIVM en van adviezen van de Gezondheidsraad.^{3,4} De staatssecretaris concludeerde daarin dat de door genoemde organisaties voorgestelde aanpak past binnen het beleid van het kabinet. Zij vond dat het voorstel verder moest worden uitgewerkt, met het streven dat per 1 januari 2007 alle door haar genoemde punten zijn geregeld.¹ Inmiddels is in elk van de acht regio’s een vergunningaanvraag krachtens de WBO opgesteld.

Prenatale screening op neuralebuisdefecten (open rug, ontbreken van de hersenaanleg) met de zogenoemde 20-wekenecho maakt vanaf 1 januari 2006 deel uit van het basispakket. Dit betekent dat alle zwangere vrouwen aanspraak kunnen maken op vergoeding van deze test.⁵

De prenatale screening is geen door de overheid aangeboden en gefinancierd rijksprogramma. Het wordt ingebed in de zorg en gefinancierd door zorgverzekeraars.

1.2 Naar een landelijk programma voor prenatale screening

De minister van VWS ontving tussen 14 maart en 13 juli 2006 acht aanvragen voor vergunningen voor prenatale screening, die hij aan de Gezondheidsraad voor advies voorlegde. Deze vergunningaanvragen volgen in grote lijnen een tussen aanvragers in onderling overleg opgesteld model. Zij zijn nog niet gedetailleerd uitgewerkt. Er wordt nog hard gewerkt aan de opzet van een landelijk programma voor prenatale screening op het syndroom van Down en neuralebuisdefecten, binnen één organisatiestructuur.

Screening op downsyndroom gebeurt met een kansbepalende test, de zogenoemde combinatietest. Deze omvat bloedonderzoek van de moeder en een echoscopische ‘nekplooiemeting’ van de foetus tussen de elfde en veertiende week van de zwangerschap. Voor screening op neuralebuisdefecten dient een tweede echoscopisch onderzoek, bij een zwangerschapsduur van 18 - 22 weken. Dit laatste heet structureel echoscopisch onderzoek (SEO), tweedetrimester-echoscopie ofwel de 20-wekenecho.

Als de combinatietest een afwijkende (‘positieve’) uitkomst heeft, is de kans vergroot dat het ongeboren kind downsyndroom of een andere chromosoomafwijking heeft. Dan kan er met invasieve prenatale diagnostiek via een vlokken-test of een vruchtwaterpunctie nader worden vastgesteld of er wel of niet sprake is van een chromosoomafwijking. Als op de 20-wekenecho een anatomische afwijking van het ongeboren kind te zien is, kan zo nodig geavanceerd echoscopisch onderzoek volgen in de afdeling voor prenatale diagnostiek van een universitair medisch centrum. Met deze niet-invasieve vorm van gerichte prenatale diagnostiek kan men dan uitmaken of er wel of niet sprake is van een neuralebuisdefect.

In de praktijk hebben de combinatietest en de 20-wekenecho hun intrede al gedaan. Formele regelingen en uitvoeringsorganisaties ontbreken echter of staan nog op stapel. De door de beroepsgroepen voorgestelde en door de staatssecretaris van VWS ondersteunde organisatie van prenatale screening moet de bestaande praktijk in goede banen gaan leiden. Het voorstel onderscheidt drie

lagen: een landelijke, een regionale en een uitvoerende. Op centraal niveau moet het gemeenschappelijke beleid (voorlichting, richtlijnen, opleidingseisen, visitatie, registratie) vastgesteld worden en evaluatie plaatshebben. Op regionaal niveau wordt de uitvoering van de screening gecoördineerd en de kwaliteit ervan bewaakt. De regionale indeling komt overeen met de adherentiegebieden van de afdelingen voor prenatale diagnostiek en klinische genetica van de acht universitaire medische centra in Nederland. Op plaatselijk niveau horen de verloskundige zorgverleners (verloskundigen, huisartsen, gynaecologen) de voorlichting en screening uit te voeren in samenwerking met echocentra en het regionale screeningslaboratorium.

1.3 Wet op het bevolkingsonderzoek

Op 1 juli 1996 trad de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) in werking.⁶ De WBO, bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, voorziet in een vergunningstelsel.

Bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek zijn 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 6 WBO). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A).

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 is onder meer bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen 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 overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen (artikel 7, eerste lid, WBO).

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

1.4 Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek

Het in de aanvragen bedoelde onderzoek is bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. Er is sprake van ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Het kabinetsstandpunt houdt in dat alle zwangere vrouwen door de verloskundige zorgverlener geïnformeerd moeten worden over de mogelijkheid van prenatale screening.¹

De tweede reden waarom er sprake is van bevolkingsonderzoek is dat de screening plaatsheeft ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’. Vrouwen die zich laten testen krijgen onderzoeksresultaten te horen en wanneer de uitslag afwijkend blijkt, komen zij in aanmerking voor prenatale diagnostiek.

Het bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig, omdat het gaat om screenen op ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie bestaat. Deze conclusie stemt overeen met kabinetsstandpunt.¹

1.5 Beoordelingsprocedure, leeswijzer

De minister heeft besloten de aanvragen in behandeling te nemen, voordat de aanvragers alle details van de uitvoering geregeld hadden. Zijn overweging was dat vertraging in de opbouw van het screeningsprogramma moet worden voorkomen. De commissie heeft besloten gefaseerd te rapporteren. Het is gezien de verstrekte informatie nog te vroeg om een advies uit te brengen, ook niet op onderdelen. Zij kan in dit stadium niet anders dan volstaan met een aantal constatering. De commissie zal in dit tussenbericht aangeven op welke punten naar haar oordeel de aanvragers nog duidelijkheid moeten verschaffen. Zij bespreekt de acht aanvragen gezamenlijk.

Per onderwerp volgt een korte weergave van het kabinetsstandpunt daarover. Deze wordt, voor zover relevant, gevolgd door een schets van de wetenschappelijke ontwikkelingen sinds de adviezen van de Gezondheidsraad over prenatale screening.^{3,4} Vervolgens komen de vergunningaanvragen aan bod en tot slot het standpunt van de commissie.

Voorlichting

2.1 Stand van de wetenschap en kabinetsbeleid

Onderzoek naar voorlichting over prenatale screening laat wisselende resultaten zien. Dit geldt ook voor Nederland. Een recente studie naar de besluitvorming over prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten wees uit dat er vaak niet gesproken kon worden van een goed geïnformeerde beslissing.⁹⁻¹¹ Slechts de helft van de zwangere vrouwen nam een weloverwogen, consistente beslissing. Een onderzoek in twaalf praktijken van verloskundigen had echter als uitkomst dat 92 procent van de zwangere vrouwen die nekplooiemeting aangeboden kregen, de informatie daarover helder en voldoende vonden en dat 86 procent gebruikmaakte van de test.¹² Beslissingsondersteunende middelen helpen bij het afwegen van verschillende alternatieven en leiden tot beter onderbouwde beslissingen.¹³

Het aanbieden van informatie over prenatale screening op downsyndroom en andere ernstige aangeboren aandoeningen heeft tot doel zwangere vrouwen en hun partners in volle vrijheid een weloverwogen keuze te bieden tussen wel of niet gebruikmaken van de screening. De screening zelf heeft tot doel hen te informeren over de eventuele aanwezigheid van de aandoening in kwestie om hen tijdig handelingsopties te verschaffen, waaronder de mogelijkheid zich voor te bereiden op de geboorte van een kind met de aandoening of de mogelijkheid te besluiten tot zwangerschapsafbreking.²

Het kabinetsstandpunt benadrukt dat de informatieverstrekking het recht om niet over prenatale screening voorgelicht te worden, moet respecteren.² De voorlichting dient de vrijheid van keuze te beklemtonen. Er moet op gewezen worden dat vrouwen het testaanbod kunnen afwijzen, en duidelijk moet zijn wat de consequenties kunnen zijn als zij er wél gebruik van maken.¹ Omdat er sprake is van een ongevraagd aanbod kan daarbij niet van stilzwijgende toestemming worden uitgegaan. Er is expliciete *informed consent* nodig.³

Met subsidie van het ministerie van VWS en in overleg met de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en de betrokken beroepsgroepen ontwikkelt het Erfocentrum een standaardprotocol voor de informatievoorziening met – deels in verschillende talen – schriftelijk voorlichtingsmateriaal, basisteksten, beslissingsondersteunende middelen en digitale folders.⁸

2.2 De aanvragen

De aanvragers onderschrijven het zojuist beschreven doel van de voorlichting. Zij willen dat alle zwangere vrouwen van hun verloskundige zorgverlener (verloskundige, huisarts of gynaecoloog) in het begin van de zwangerschap mondeling en schriftelijke informatie krijgen over de implicaties en de mogelijke voor- en nadelen van prenatale screening. Daarbij is het de bedoeling het recht van vrouwen te respecteren om op verzoek niet te worden geïnformeerd. Als de vrouw besluit deel te nemen zal haar expliciete toestemming worden vastgelegd in haar verloskundig dossier en krijgen de vrouw en haar partner *counseling*. De regionale screeningsorganisaties zullen het traject van voorlichting in regionale convenanten vastleggen. De voorlichting zal aansluiten bij de landelijk te ontwikkelen richtlijnen.

2.3 Standpunt van de commissie

De commissie vindt de aanvragen te vrijblijvend over voorlichting. Het moet voor alle betrokkenen duidelijk zijn hoe omgegaan wordt met het recht op niet-weten. De commissie mist in de aanvragen een duidelijke cesuur tussen de vraag aan alle zwangere vrouwen óf zij op de hoogte gebracht willen worden van de mogelijkheid van prenatale screening (met de mededeling dat zij het recht hebben daarover niet geïnformeerd te worden en geen gebruik hoeven te maken van de screening) en vervolgens, desgewenst, de informatieverstrekking zelf (mondeling en schriftelijk) over de voor- en nadelen van prenatale screening aan die vrouwen die expliciet hebben aangegeven prijs te stellen op die voorlichting. De

commissie dringt erop aan zo'n cesuur duidelijk aan te geven in het standaardprotocol, dat landelijk bindend moet zijn.

De aan de commissie voorgelegde informatiebrochures laten op een enkele uitzondering na nog veel te wensen over. Zo blijken er nog steeds brochures te zijn waarin er niet op de vrijheid van keuze gewezen wordt, en niet duidelijk blijkt dat de betrokken vrouw zelf beslist of zij de test wil laten uitvoeren of niet. Verder maakt de ene brochure meteen helder dat het gaat om de combinatietest, terwijl een andere de indruk wekt dat naar believen kan worden gekozen uit de verschillende componenten van de combinatietest. Soms ontbreekt cruciale informatie in de brochure, zoals hoe groot de kans is op een foutpositieve of fout-negatieve testuitslag. Feitelijke mededelingen zijn soms achterhaald. Het is niet meer zo dat 70 procent van de kinderen met downsyndroom geboren wordt bij moeders die jonger zijn dan 36 jaar. Dit percentage is gedaald naar ongeveer 50 doordat vrouwen op steeds latere leeftijd bevallen.⁴ Dat dit percentage toch nog hoger is dan verwacht (gezien de grotere kans op een kind met downsyndroom onder oudere zwangeren) wordt soms ten onrechte niet toegelicht met de constatering dat de meeste kinderen nu eenmaal geboren worden bij moeders jonger dan 36 jaar.

De commissie onderschrijft dat er (a) een standaardprotocol voor de informatievoorziening moet worden toegepast, met gebruik van (b) deugdelijk, landelijk uniform voorlichtingsmateriaal. Zij juicht de opdracht aan het Erfocentrum dan ook toe. De voor Rijnmond gemaakte brochure vormt een goede basis voor ontwikkeling van een modelbrochure. Het Prenataal Centrum Rijnmond heeft – als enige – een folder met informatie over de betekenis van de uitslag van de combinatietest.

Zolang de voorlichtingsmaterialen die in opdracht van VWS worden gemaakt, niet beschikbaar zijn en getoetst op begrijpelijkheid of zolang er geen ander materiaal van goede kwaliteit is, kan de commissie geen positief advies uitbrengen over dit onderdeel van de vergunningaanvragen, en dus niet over de aanvragen in hun geheel.

Nog helemaal ontbreekt voorlichting over neuralebuisdefecten en andere ernstige aangeboren structurele afwijkingen. De commissie vindt het nodig dat ook daarvoor een standaardprotocol en modelbrochure gemaakt worden. Hierin verdienen toevalsbevindingen bijzondere aandacht.

De combinatietest

3.1 Stand van wetenschap en kabinetsbeleid

De Gezondheidsraad bestempelde in 2004 de combinatietest als beste methode voor prenatale screening op downsyndroom.⁴ Modelberekeningen – op basis van een groot aantal observationele onderzoeken – gaven toen aan dat de test een sensitiviteit heeft van 86 tot 88 procent, uitgaande van 5 procent foutpositieve testuitkomsten (specificiteit 95 procent).¹⁴ Prospectieve interventiestudies lieten hetzelfde zien, rekening houdend met de mogelijkheid dat zónder interventie de zwangerschap had kunnen uitlopen op een spontane miskraam (*viability bias*).⁴ De uitkomsten van nieuwe onderzoeken tonen dezelfde testprestaties.¹⁵⁻²³ Volgens een meta-analyse van acht van deze interventiestudies heeft de combinatietest een sensitiviteit van 91 procent (ongeveer 82 procent na correctie voor *viability bias*), bij bijna 7 procent foutpositieve testuitslagen.²⁴

Kleine verschillen in uitvoering van de nekplooiemeting en de risicoberekening kunnen grote gevolgen hebben voor de testprestaties. Er is brede overeenstemming over het belang van scholing in en standaardisatie van de nekplooiemeting. Toch wordt hier in de praktijk soms niet naar gehandeld.^{25,26} Zo is er discussie over welke referentiewaarden bij nekplooiemeting gebruikt moeten worden. Moet Nederland, iedere screeningsregio of elk echocentrum daarbij eigen medianen gaan gebruiken, of juist de referentiewaarden van de Fetal Medicine Foundation (FMF) in Londen?^{16,27,28} De FMF hanteert de systematische

afwijking van de mediane MoM-waarden als instrument voor kwaliteitscontrole van de nekplooiemeting.

De keus van het afkappunt voor een positieve testuitslag heeft belangrijke invloed op de testprestaties.²⁸ Deze grenswaarde wordt vaak gelegd bij een kans van 1 op 250 op een levend geboren kind met downsyndroom. Nu er steeds betere tests beschikbaar komen, rijst de vraag of de ‘winst’ moet worden vertaald in vergroting van de sensitiviteit of verkleining van het aantal foutpositieve testuitslagen. Al een kleine verhoging van de drempel, naar een afkappunt van 1 op 175, vermindert het aantal foutpositieve testuitslagen met 25 procent bij een toename van het aantal foutnegatieve uitslagen met 5 procent.⁴ In absolute zin en bij volledige deelname van zwangeren in Nederland zou dan het aantal foutpositieve uitslagen dalen met 3 500 (van 13 600 naar 10 100) en het aantal foutnegatieve uitkomsten stijgen met 17 (van 72 naar 89). Bij ‘volledige deelname’ tekent de commissie aan dat dit slechts een rekenvoorbeeld is en niet het doel van de screening.

Voor berekening van de kans op het krijgen van een kind met downsyndroom is goede, gevalideerde software noodzakelijk.²⁹ De keus voor één standaard ligt voor de hand.⁴

De aanwijzingen worden sterker dat de combinatietest nog verder te verbeteren valt door bij de echoscopie behalve de nekplooi te meten ook de aanwezigheid van neusbol bij de foetus te beoordelen.^{23,30} Verder onderzoek naar de betrouwbaarheid van deze aanvullende test, en de daarmee samenhangende kwaliteitsborging, moet worden afgewacht.

De staatssecretaris sprak zich niet uit over de combinatietest.¹ Zij benadrukte het belang van landelijke afstemming en een hoge kwaliteit van de screening.

3.2 De aanvragen

In de vergunningaanvragen wordt gesproken over ‘een individuele kansbepalende test, vooralsnog de combinatietest’. Ook de keus voor MoM-waarden, het afkappunt voor een positieve uitslag van de combinatietest, en de standaard voor de software worden in het midden gelaten. ‘Vooralsnog’ houden de aanvragers als afkappunt een kans aan van 1 op 250 en de beroepsgroepen een kans van ‘bijvoorbeeld 1 op 200’.⁷

In de toekomst zou de combinatietest op basis van nieuw verworven inzichten vervangen kunnen worden door een nog beter presterende test. Ook achten de

aanvragers het denkbaar dat het ‘pakket screening’ per regio variaties gaat kennen, na goedkeuring door het komende centraal orgaan.

3.3 Standpunt van de commissie

De commissie vindt landelijke uniformiteit in opzet en uitvoering van de screening geboden, te waarborgen op belangrijke punten als de test, de nekplooiming, de MoM-referentiewaarden, het afkappunt en de standaard waaraan de software moet voldoen. Als ‘eigen’ medianen de voorkeur zouden verdienen boven de FMF-referentiewaarden moeten daarvoor argumenten aangevoerd worden. De commissie beveelt aan dat het centraal orgaan, zodra ingesteld, zich spoedig uitspreekt over deze onderwerpen, rekening houdend met het advies van de Gezondheidsraad⁴, en terzake prioriteiten stelt. Zolang over deze punten geen landelijk bindende afspraken zijn gemaakt met de regionale centra kan de commissie geen positief advies uitbrengen over de vergunningaanvragen.

Overstappen op een nieuwe test of een nieuwe testcombinatie raakt de kern van het screeningsprogramma, met mogelijk grote gevolgen voor de testkarakteristieken, de kwaliteitsbewaking, de opleidingseisen en de voorlichting. Zo’n beoogde verandering vraagt om een nieuwe afweging van de voor- en nadelen van het screeningsprogramma. Er zijn dan nieuwe vergunningaanvragen nodig in het kader van de WBO.

Tweedtrimesterechoscopie

4.1 Stand van wetenschap en kabinetsbeleid

Een onderzoek onder 170 000 zwangere vrouwen in Californië bevestigde dat de 20-wekenecho een grotere sensitiviteit voor vaststelling van neuralebuisdefecten heeft dan de vroeger gebruikelijke AFP-test: de bepaling van het gehalte aan α -foetoproteïne in moederlijk bloed. De sensitiviteit van de echo en die van de AFP-test voor anencephalie waren 100 respectievelijk 92 procent, voor *spina bifida* 93 respectievelijk 62 procent, en voor encephalocoele 94 respectievelijk 33 procent.³¹

Door de keus voor echografische screening op neuralebuisdefecten kunnen ook andere ernstige anatomische (structurele) aandoeningen gevonden worden. De kwaliteit van echoscreening is de afgelopen decennia sterk verbeterd.³² Goed vast te stellen is bijvoorbeeld het ontbreken (agenesie) van de aanleg van beide nieren. Minder goed of slecht vast te stellen zijn hernia diafragmatica, hartafwijkingen en transpositie van de grote vaten.³³

Het gaat hier om aandoeningen die verschillen in ernst. De vraag is waar zinvolle echoscreening haar grens bereikt en hoe men de ouders over de 20-weekenecho moet voorlichten. Goede informatie over echoscreening op andere structurele afwijkingen dan neuralebuisdefecten is schaars. De literatuur betreft vaak geavanceerd ultrageluidonderzoek in derdelijnscentra en zegt weinig over de kwaliteit van screening elders met standaardapparatuur.

Vanaf 1 januari 2006 maakt de 20-wekenecho deel uit van het basispakket en kunnen alle zwangere vrouwen aanspraak maken op deze test.⁵

4.2 De aanvragen

Als screening op neuralebuisdefecten kozen de aanvragers voor de 20-wekenecho, in lijn met de aanbevelingen van de beroepsgroepen, de Gezondheidsraad en het kabinetsbeleid.^{4,5,34}

4.3 Standpunt van de commissie

De commissie stelt vast dat in de aanvragen nog onvoldoende is aangegeven welke maatregelen getroffen zijn om verantwoorde tweedesterechoscopie te waarborgen. De commissie vindt dat er een gezamenlijk beleid moet zijn voor hoe te handelen bij toevalsbevindingen.

Echocentra

5.1 Stand van wetenschap en kabinetsbeleid

Volgens recent onderzoek in Nederland had op het werk van de meeste echoscopisten die betrokken zijn bij de prenatale screening op downsyndroom, nog geen kwaliteitscontrole plaats en waren de nekplooiingen vaak van slechte kwaliteit.⁹ Ruim de helft van de echoscopisten was niet gecertificeerd.⁹

Het screeningsprogramma moet volgens de staatssecretaris zoveel mogelijk aansluiten bij de gebruikelijke zwangerschapsbegeleiding.¹ Zij voegde hieraan toe dat de vaardigheid van de uitvoerder van de prenatale tests en gebruikte apparatuur gecertificeerd dienen te zijn. Dit is in lijn met het advies van de Gezondheidsraad en het voorstel van de verloskundige beroepsgroepen dat het echoscopisch onderzoek (nekplooiing, 20-wekenecho) uitsluitend uitgevoerd dient te worden in centra door echoscopisten die voldoen aan de NVOG-kwaliteitsnorm.^{4,7,35} Dit behelst dat de echoscopist een door de verloskundige beroepsgroepen erkende opleiding met goed gevolg doorlopen moet hebben en geaccrediteerd is door de regionale screeningsorganisatie.⁷ Echocentra en regionaal centrum dienen nauw samen te werken.⁷

5.2 De aanvragen

De aanvragen verwijzen naar de richtlijnen en kwaliteitsnormen van de beroepsorganisaties en naar plannen voor werkafspraken en kwaliteitsborging. Deze plannen zijn nog niet voor elke regio concreet uitgewerkt.

5.3 Standpunt van de commissie

De commissie beveelt aan strikt de hand te houden aan de eisen van certificatie en accreditatie. Nog niet alle regionale screeningsorganisaties hebben formele, schriftelijk vastgelegde samenwerkingsovereenkomsten met de echocentra. De commissie ziet dergelijke convenanten, met een opgaaf van de kwaliteitscontrole, graag tegemoet.

Laboratoriumonderzoek

6.1 Kabinetsbeleid

Om een hoge kwaliteit van het biochemische gedeelte van de screening te waarborgen heeft de Gezondheidsraad van meet af aan centralisatie van de testanalyses geadviseerd. Er zouden niet meer dan vijf tot acht analyselaboratoria nodig zijn, waarvan er een als referentielaboratorium dienst doet.^{3,4} In lijn hiermee hebben de beroepsgroepen zich uitgesproken voor één laboratorium per regio (dus acht) en hebben zij het RIVM de rol van referentielaboratorium toebedacht. De staatssecretaris heeft dit voorstel overgenomen.¹ Alle analyses dienen op gestandaardiseerde wijze behandeld te worden.¹ Het referentielaboratorium verzorgt de landelijke kwaliteitsbewaking van de serumbepalingen.^{1,7}

6.2 De aanvragen

De aanvragers verklaren dat het screeningslaboratorium verantwoordelijk is voor laboratoriumbepalingen en dat de landelijke kwaliteitsnormen van de NVOG van toepassing zijn op de tests en de integratie van de testresultaten en de uitkomst van de nekplooiemeting. Eén aanvrager meldt voor de uitvoering een contract te zullen sluiten met het regionale screeningslaboratorium, maar de overige blijven hierover vaag. De aanvragers sluiten zich aan bij de keus voor het RIVM als referentielaboratorium.

6.3 Standpunt van de commissie

De commissie waardeert de ambitie om een hoge laboratoriumkwaliteit te bereiken, maar mist in de meeste aanvragen concrete uitwerking. Zij beveelt aan dat elke aanvrager aangeeft met welk laboratorium een geformaliseerde samenwerkingsovereenkomst gesloten is of wordt voor het uitvoeren van de screening en het verstrekken van de gegevens die het landelijk referentiecentrum (RIVM) nodig heeft voor de kwaliteitsbewaking.

Regionale coördinatie en kwaliteitsbewaking

7.1 Kabinetsbeleid

Een hoge kwaliteit van screening is alleen te bereiken in een goed georganiseerd programma.³ In lijn met de adviezen van de Gezondheidsraad heeft de staatssecretaris de regionale verantwoordelijkheid voor de coördinatie en kwaliteitsbewaking van het screeningsprogramma toegekend aan regionale centra.¹

Uitgangspunt voor de regionale indeling zijn de adherentiegebieden van de bestaande acht academische centra voor prenatale diagnostiek. De staatssecretaris onderstreepte de noodzaak dat alle betrokken beroepsgroepen en laboratoria vertegenwoordigd zijn in de regionale centra.¹ Hiertoe vormt elk regionaal samenwerkingsverband een rechtspersoon die ook dient als vergunninghouder in het kader van de WBO.

Omdat voorzien is in premiefinanciering zullen aanbieders ook met zorgverzekeraars contracten kunnen afsluiten. Dit is onder de Zorgverzekeringswet niet per se nodig.

7.2 De aanvragen

De meeste vergunningaanvragen zijn ingediend door de Raad van Bestuur van de universitaire medische centra. Zij kennen de verantwoordelijkheid voor de regionale coördinatie en kwaliteitsbewaking van de screening toe aan het in hun omgeving bestaande derdelijnscentrum voor prenatale diagnostiek. Alle aanvra-

gers vermelden dat zij voor de regionale organisatie een convenant (of contract) zullen sluiten met vertegenwoordigers van alle betrokken verloskundige zorgverleners. In dit convenant worden volgens plan de (komende) landelijke kwaliteitscriteria als basis gebruikt en worden regionale werkafspraken gemaakt. Verder zullen hierin de werkwijzen voor voorlichting en deskundigheidsbevordering worden vastgelegd. De regionale organisatie is volgens de aanvragers gehouden aan het beleid van de landelijke begeleidingscommissie (het centraal orgaan).

In enkele aanvragen wordt de verantwoordelijkheid voor de regionale coördinatie en kwaliteitsbewaking van het screeningsprogramma al toegekend aan een nieuwe instantie (stichting, convenant). De betrokken partijen in de regio zijn vertegenwoordigd in een raad van advies, maar niet in het stichtingsbestuur.

7.3 Standpunt van de commissie

De commissie bepleit de regionale organisatiestructuur concreet uit te werken. Zij beschouwt coördinatie van de uitvoering van een screeningsprogramma niet per se als taak van een derdelijnsvoorziening. Toekenning van de verantwoordelijkheid aan slechts een van de betrokken partijen vindt de commissie geen goede basis voor samenwerking. Zij wil dat in de aanvragen de formele vastlegging van de regionale samenwerking beschreven wordt met inachtneming van de zojuist gemaakte opmerkingen.

Bij de taken van de vergunninghouder dienen ook visitatie en het coördineren en ondersteunen van opleiding en nascholing betrokken te worden.

Registratie en monitoring

8.1 Kabinetsbeleid

Landelijk uniforme registratie van kerngegevens (zie hoofdstuk 10 van dit tussenbericht) is nodig voor de kwaliteitsbewaking en evaluatie van het screeningsprogramma. Deze gegevens moeten tijdig beschikbaar zijn en alle zwangerschappen en zwangerschapsuitkomsten betreffen.⁴ Daarom moet volgens het kabinetsstandpunt de gegevensverstrekking een verplicht karakter hebben.¹

8.2 De aanvragen

De aanvragers willen de verantwoordelijkheid voor het aanleveren van gegevens voor de landelijke evaluatie van het screeningsprogramma leggen bij de regionale screeningsorganisaties. Zij willen dat de levering van de benodigde gegevens onderdeel vormt van de contracten die met gegevens producerende partners moeten worden afgesloten. Bij de eerste zwangerschapscontrole moet de vrouwen *informed consent* gevraagd worden voor de gegevensverstrekking, met waarborging van de bescherming van de persoonlijke levenssfeer. De noodzakelijke gegevens zullen landelijk uniform geregistreerd worden, aldus de aanvragers. Voor de landelijke evaluatie en regionale vergelijkingen zijn gegevens op geaggregeerd niveau voldoende. Elke regio hoort een jaarverslag te maken.

De Perinatale Registratie Nederland (PRN) is de meest omvattende registratie van zwangerschap en bevalling en biedt waarschijnlijk de beste kans er een zwangerschapsregistratie van te maken als bedoeld.³⁶ Zolang dit niet geregeld is zijn de regionale centra zelf verantwoordelijk voor de verzameling van gegevens over de zwangerschapsuitkomst.

8.3 Standpunt van de commissie

De commissie onderstreept de noodzaak om kerngegevens landelijk uniform te registreren. Zij vindt het belangrijk dat het komende centraal orgaan met spoed een plan voor de registratie uitwerkt, met vermelding van de kernindicatoren en de instantie die verantwoordelijk is voor het verzamelen van gegevens over de zwangerschapsuitkomst. De commissie beseft dat een goede landelijke registratie niet op korte termijn valt te realiseren.

Centraal orgaan

9.1 Kabinetsbeleid

Het prenatale-screeningsprogramma is geen ‘rijksprogramma’, zoals het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, dat wordt bekostigd uit de rijksbegroting en onder regie van de rijksoverheid staat. De betrokken beroepsgroepen zullen zelf een landelijk orgaan, met een coördinerende en controlerende rol, instellen.^{1,7}

9.2 De aanvragen

Het centraal orgaan (in de aanvragen genaamd: Landelijke begeleidingscommissie Vroegdiagnostiek van Aangeboren Afwijkingen) wordt ondergebracht bij en gefaciliteerd door het RIVM. Het zal volgens plan toezien op afstemming van regionale activiteiten en evaluatie van het screeningsprogramma en heeft tot taak gemeenschappelijk beleid en richtlijnen vast te stellen, zoals voor visitatie, certificering, signalering van nieuwe ontwikkelingen, en opleidingseisen.

9.3 Standpunt van de commissie

De commissie beveelt aan het centraal orgaan zo spoedig mogelijk in te stellen en zijn taken, bevoegdheden en verantwoordelijkheden vast te leggen. Zij juicht het toe dat alle aanvragers verklaren dat zij bij de uitvoering van het screeningsprogramma zich gehouden achten aan de besluiten van het centraal orgaan. De

commissie bepleit dat eventuele contracten tussen aanbieders en zorgverzekeraars ook zo'n verklaring bevatten.

Evaluatie

10.1 Kabinetsbeleid

Het kabinetsstandpunt houdt in dat de evaluatie en monitoring van het screeningsprogramma gewaarborgd moeten zijn.¹ Het centraal orgaan moet kunnen beschikken over jaarlijkse rapportages over vooraf gedefinieerde kernindicatoren. In opdracht van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft het Erasmus MC een voorstel gemaakt voor een evaluatiemodel voor kernindicatoren en meetprocedures voor landelijke evaluatie en monitoring van een programma voor prenatale screening op downsyndroom.³⁶ Wegens het karakter van prenatale screening is hierbij onderscheid gemaakt tussen het aanbiedingsproces van (informatie over) prenatale screening (bereik, kwaliteit van het aanbod van informatie) en de screening zelf. Er werden kernindicatoren gedefinieerd, zoals:

- *Bereik van het informatieaanbod*: bij welk percentage is tijdens het eerste contact de wens tot informatie over prenatale screening getoetst?
 - *Informatiebehoefte*: welk percentage zwangeren bij wie de informatiewens tijdig werd getoetst wil de informatie?
 - *Percentage goed-geïnformeerde deelnamekeuzes*: welk percentage van de zwangeren die uiteindelijk de combinatietest ondergaat doet dat op grond van een goed-geïnformeerde keuze?
 - *Percentage goed-geïnformeerde niet-deelnamekeuzes*: welk percentage van de zwangeren die wel ingaan op het informatie-aanbod maar uiteindelijk niet deelnemen, doet dat op grond van een goed-geïnformeerde keuze?
-

Het rapport beveelt aan dat een instantie die onafhankelijk is van de aanbieders en uitvoerders van de screening, de landelijke evaluatie en regionale vergelijking uitvoert en daarover rapporteert. Verder wordt voorgesteld het evaluatiemodel te testen in één screeningsregio.³⁶

10.2 De aanvragen

De aanvragers onderschrijven dat effectmaten goed moeten aansluiten op het doel van het screeningsprogramma.

10.3 Standpunt van de commissie

De commissie onderstreept het belang van onafhankelijke evaluatie. Zij stelt voor dat de minister zo spoedig mogelijk hierin voorziet en het evaluatiemodel uit laat werken op basis van het in opdracht van CVZ ontwikkelde voorstel. Het is hoogst urgent het evaluatiemodel uit te breiden voor de prenatale screening op neuralebuisdefecten en andere ernstige structurele afwijkingen.

De commissie vindt het van cruciaal belang voor de kwaliteit van het screeningsprogramma, en in lijn met het kabinetsstandpunt, dat de evaluatie en andere landelijke taken gewaarborgd worden.

Conclusie

Het besluit van de minister om de acht vergunningaanvragen voor prenatale screening in behandeling te nemen voordat alle onderdelen van het screeningsprogramma geregeld zijn, betekent dat de commissie in dit tussenbericht niet toekomt aan toetsing aan de eisen van artikel 7, eerste lid, WBO.

De commissie concludeert dat er nog veel werk verzet moet worden. Zij stelt de minister voor de vergunningaanvragers te verzoeken zo spoedig mogelijk hun aanvragen uit te werken, rekening houdend met de opmerkingen van de commissie in dit tussenbericht.

Zij raadt verder aan de in opdracht van VWS door het Erfocentrum ontwikkelde modelbrochure en het standaardprotocol voor de voorlichting over prenatale screening uiterlijk najaar 2006 aan haar voor te leggen. Dit met het oog op de beoogde invoeringsdatum van 1 januari 2007 van het screeningsprogramma.

Tot slot onderstreept de commissie het belang om spoedig te voorzien in jaarlijkse evaluatie van het screeningsprogramma.

Literatuur

- 1 Prenatale screening. Brief van 15 september 2005 van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. Tweede Kamer, vergaderjaar 2004-2005, 29 323, nr 15. Den Haag: Sdu Uitgevers, 2005.
 - 2 Prenatale screening. Brieven van 7 en 28 juni 2004 van de staatssecretaris van VWS aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. Tweede Kamer, vergaderjaar 2003-2004, 29 323 nr 3 en 6. Den Haag: Sdu Uitgevers, 2004.
 - 3 Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: publicatienr 2001/11.
 - 4 Prenatale screening (2). Downsyndroom, neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: publicatienr 2004/06.
 - 5 Prenatale screening. Brief van 24 oktober 2005 van de minister van VWS aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. Tweede Kamer, vergaderjaar 2005-2006, 29 323, nr 17. Den Haag: Sdu Uitgevers, 2005.
 - 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, 1996.
 - 7 Voorstel voor landelijke organisatie voor uitvoering van prenatale screening in het eerste en tweede trimester. NVOG,KNOV,VSKG en VKGN. Concept 28 februari; 2006.
 - 8 Weide M, Aalhuizen I, Groenen C. Kwaliteitsontwikkeling rond prenatale screening. Tijdschr Verlosk 2006; 31: 15-17.
-

- 9 Berg van den M, Kleinveld JH, Sander MJ, Vugt van JM, Timmermans DR. Kwaliteit van nekplooiingen; een exploratief onderzoek naar de uitvoering en de beoordeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 1691-1696.
- 10 Berg van den M, Timmermans DR, Kate ten LP, Vugt van JM, Wal van der G. Are pregnant women making informed choices about prenatal screening? *Genet Med* 2005; 7: 332-338.
- 11 Berg van den M, Timmermans DR, Vugt van JM, Kate ten LP, Wal van der G. Informed decision making in the context of prenatal screening. *Patient Educ Couns*. Epub ahead of print, 18 Oct 2005.
- 12 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 : 105-111.
- 13 Molenaar S, Sprangers MA, Postma-Schuit FC, Rutgers EJ, Noorlander J, Hendriks J e.a. Feasibility and effects of decision aids. *Med Decis Making* 2000; 20: 112-127.
- 14 Cuckle H, Arbusova S. Multi-marker maternal serum screening for chromosomal abnormalities. Chapter 22 in: Aubrey Milunsky, editor. *Genetic Disorders and the fetus. Diagnosis, Prevention, and Treatment (fifth edition)*. Baltimore: Johns Hopkins University, 2004.
- 15 Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A e.a. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn* 2004; 24: 541-545.
- 16 Go AT, Hupkes HW, Lomecky M, Twisk J, Blankenstein JM, van Vugt JM. Evaluatie van een programma voor prenatale screening op downsyndroom door echoscopische nekplooiing en serumbepalingen in het eerste trimester van de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 2795-2799.
- 17 Hadlow NC, Hewitt BG, Dickinson JE, Jacoby P, Bower C. Community-based screening for Down's Syndrome in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry. *BJOG* 2005; 112: 1561-1564.
- 18 Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA, Chasen ST. Clinical use of first-trimester aneuploidy screening in a United States population can replicate data from clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 127-130.
- 19 Scott F, Peters H, Bonifacio M, McLennan A, Boogert A, Kesby G e.a. Prospective evaluation of a first trimester screening program for Down syndrome and other chromosomal abnormalities using maternal age, nuchal translucency and biochemistry in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 205-209.
- 20 Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn* 2004; 24: 774-780.
- 21 Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R e.a. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 2001-2011.
- 22 Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaidis KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1761-1767.
-

- 23 Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45-67.
- 24 Cuckle H. Suboptimal Down syndrome screening test interpretation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 6-8.
- 25 Gyselaers WJ, Vereecken AJ, Van Herck EJ, Straetmans DP, de Jonge ET, Ombelet WU e.a. Population screening for fetal trisomy 21: easy access to screening should be balanced against a uniform ultrasound protocol. *Prenat Diagn* 2005; 25: 984-990.
- 26 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). *J Med Screen* 2003; 10: 56-104.
- 27 Wildschut HI. Naar een landelijk programma voor prenatale screening op downsyndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 2770-2772.
- 28 Snijders R. Evaluatie van een programma voor prenatale screening op downsyndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 698-699.
- 29 Heesch van PN, Schielen PC, Wildhagen MF, Hollander den K, Steegers EA, Wildschut HI. Combined first trimester screening for trisomy 21: lack of agreement between risk calculation methods. *J Perinat Med* 2006; 34: 162-165.
- 30 Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, McDonald R, Macones GA. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1229-1233.
- 31 Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, Krieger RC, O'Keefe J, To TT e.a. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 747-752.
- 32 Richmond S, Atkins J. A population-based study of the prenatal diagnosis of congenital malformation over 16 years. *BJOG* 2005; 112: 1349-1357.
- 33 Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Kublickas M, Almstrom H, Grunewald C e.a. Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses. *BJOG* 2006; 11: 675-682.
- 34 Verloskundig vademecum 2003. Eindrapport van de Commissie Verloskunde van het College voor zorgverzekeringen. Diemen: CVZ; 2003.
- 35 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Prenatale screening op foetale afwijkingen. NVOG-kwaliteitsnorm nr. 6. Utrecht: NVOG; 2005.
- 36 Landelijke evaluatie van een programma voor prenatale screening op Down syndroom - voorstel voor kernindicatoren, meetprocedures en monitoring. Rotterdam: Erasmus MC; Maatschappelijke Gezondheidszorg/Verloskunde en Vrouwenziekten, 2005.
-

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr H Rigter, *voorzitter*
hoogleraar afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; Erasmus MC, Rotterdam
 - dr EMA Bleiker
psycholoog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - dr JH Dekker
huisarts; Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr JJM van Delden
hoogleraar medische ethiek; Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. mr JCJ Dute
hoogleraar gezondheidsrecht; Erasmus MC, Rotterdam; Universiteit Maastricht
 - prof. dr LP ten Kate*
emeritus hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr MH Prins
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
 - dr PG Reulings, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - prof. dr F Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie; Geertruidenberg
-

- dr PMM Beemsterboer
secretaris, Gezondheidsraad, Den Haag
- WA van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

* Belangenverklaring

Het commissielid Ten Kate heeft niet deelgenomen aan de totstandkoming van dit rapport. Als bestuurslid van de Vereniging van Stichtingen voor Klinische Genetica namens het VUmc is hij betrokken bij de opzet van de landelijke organisatie voor de uitvoering van prenatale screening.