
**Wet bevolkingsonderzoek:
prenatale screening op downsyndroom
en neuralebuisdefecten**





Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : advies *Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten*

Uw kenmerk : PG/ZP 2 719 414

Ons kenmerk : -948/WvV/ts/272-W10

Bijlagen : 1

Datum : 17 december 2007

Geachte minister,

Op 15 augustus 2007 vroeg u de Gezondheidsraad advies over acht op hoofdpunten gelijklopende vergunningaanvragen van de acht regionale centra voor prenatale screening. Dit op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO).

Hierbij ontvangt u het advies dat de Commissie WBO heeft opgesteld over de vergunningaanvragen en de tot 29 november 2007 ontvangen aanvullingen daarop. Zoals ik u in mijn brief van 25 september 2007 heb laten weten, heeft het advies betrekking op downsyndroom en neuralebuisdefecten, gelet op de stand van wetenschap. De commissie beveelt de minister daarnaast onder meer aan de aanvragers te verplichten de komende drie jaar betrouwbare cijfers te verzamelen over de praktijk met betrekking tot de aandoeningen en afwijkingen die met het structureel echoscopisch onderzoek zijn vast te stellen en daarbij het verdere beloop en de uitkomst van de zwangerschap te betrekken. Op basis daarvan moeten de aanvragers, aldus de commissie, binnen drie jaar een verzoek doen om de te verlenen vergunningen op dit punt waar nodig aan te passen in het kader van de WBO.

Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Hoogachtend,

prof. dr. J.A. 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:
prenatale screening op downsyndroom
en neuralebuisdefecten**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2007/05WBO, Den Haag, 17 december 2007

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. 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 op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

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



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



INAHTA

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

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/05WBO.

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-684-6

Inhoud

1	Inleiding	7
1.1	Het onderwerp van dit advies	7
1.2	Voorgeschiedenis van de aanvragen	7
1.3	Onderdelen van prenatale screening	8
1.4	Organisatie van de prenatale screening	9
1.5	Prenatale screening is vergunningplichtig bevolkingsonderzoek	9
1.6	Beperking tot downsyndroom en neuralebuisdefecten	10
1.7	Opbouw van dit advies	11

2	Centrale organisatie prenatale screening	13
2.1	Kabinetsbeleid	13
2.2	De aanvragen	13
2.3	Standpunt van de commissie	14

3	Regionale coördinatie en kwaliteitsbewaking	15
3.1	Kabinetsbeleid	15
3.2	De aanvragen	15
3.3	Standpunt van de commissie	16

4	Registratie, monitoring en evaluatie	17
4.1	Stand van wetenschap en kabinetsbeleid	17
4.2	De aanvragen	18

4.3	Standpunt van de commissie	18
<hr/>		
5	Screenen op downsyndroom met de combinatietest	20
5.1	Stand van wetenschap en kabinetsbeleid	20
5.2	De aanvragen	21
5.3	Standpunt van de commissie	22
<hr/>		
6	Screenen op neuralebuisdefecten met structureel echoscopisch onderzoek	24
6.1	Stand van wetenschap en kabinetsbeleid	24
6.2	De aanvragen	25
6.3	Standpunt van de commissie	25
<hr/>		
7	Screenen op andere structurele aandoeningen met het SEO	26
<hr/>		
8	Voorlichting	28
8.1	Stand van wetenschap en kabinetsbeleid	28
8.2	De aanvragen	29
8.3	Standpunt van de commissie	29
<hr/>		
9	Eisen aan de echocentra	31
9.1	Stand van wetenschap en kabinetsbeleid	31
9.2	De aanvragen	32
9.3	Standpunt van de commissie	32
<hr/>		
10	Centrale laboratoria	33
10.1	Kabinetsbeleid	33
10.2	De aanvragen	33
10.3	Standpunt van de commissie	34
<hr/>		
11	Conclusie	35
11.1	Het oordeel van de commissie	35
11.2	Het advies van de commissie aan de minister	37
<hr/>		
	Literatuur	38
<hr/>		
	Bijlagen	42
A	De commissie	43
B	Brief aan de minister	45
<hr/>		

Inleiding

1.1 Het onderwerp van dit advies

Dit advies betreft de afronding van een vergunningprocedure voor prenatale screening in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). Het gaat om acht op hoofdpunten gelijklopende vergunningaanvragen, die zijn aangevraagd door de acht regionale centra voor prenatale screening. Op 22 december 2006 verleende de minister van VWS aan de centra een voorlopige vergunning tot 1 januari 2008. Hieraan was de voorwaarde verbonden dat de vergunningaanvragen op een aantal punten aangevuld zouden worden. Dit is inmiddels gebeurd. De acht aangevulde aanvragen zijn het onderwerp van dit advies.

1.2 Voorgeschiedenis van de aanvragen

In de jaren zeventig en tachtig kwamen kansbepalende tests beschikbaar voor prenatale screening op neuralebuisdefecten (open rug, ontbreken van de hersenaanleg) en downsyndroom. De Gezondheidsraad adviseert deze screening voor alle zwangere vrouwen mogelijk te maken, mits een hoge kwaliteit van de uitvoering gewaarborgd kan worden binnen één organisatiestructuur en met centrale aansturing.^{1,2} De Gezondheidsraad acht landelijke aansturing nodig om de ontstane wildgroei op te schonen, de kwaliteit van het screeningsprogramma te bewaken en te evalueren, en om nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen in goede banen te leiden.

In november 2003 maakte de staatssecretaris van VWS het kabinetsstandpunt over prenatale screening op downsyndroom bekend. Dit standpunt houdt in dat alle zwangere vrouwen op de hoogte gesteld moeten worden van de mogelijkheid van screenen op downsyndroom.³ Alleen vrouwen van 36 jaar en ouder (in de achttiende week van de zwangerschap) krijgen de test 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.⁴ Uitgangspunt van het kabinetsbeleid is een hoge kwaliteit van screening voor alle vrouwen, ongeacht hun leeftijd.

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 van adviezen van de Gezondheidsraad.^{1,2} De staatssecretaris concludeerde daarin dat de 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 zouden zijn geregeld.³

Prenatale screening op neuralebuisdefecten maakt vanaf 1 januari 2006 deel uit van het basispakket. Dit betekent dat alle zwangere vrouwen aanspraak kunnen maken op vergoeding van de screeningstest.⁵ Deze test bestaat uit het zogenoemde structureel echoscopisch onderzoek (SEO, de ‘20-wekenecho’).

De minister van VWS ontving in 2006 acht aanvragen voor vergunningen voor prenatale screening, die hij aan de Gezondheidsraad voor advies voorlegde. Hoewel de vergunningaanvragen nog niet in detail waren uitgewerkt, besloot de minister ze toch in behandeling te nemen. Zijn overweging was dat vertraging in de opbouw van het screeningsprogramma moet worden voorkomen.

De Commissie WBO van de Gezondheidsraad kon nog geen advies uitbrengen over de onvolledige vergunningaanvragen en volstond op 5 oktober 2006 met een tussenbericht.⁶ Hierin gaf de commissie aan op welke punten naar haar oordeel de aanvragers nog duidelijkheid moesten verschaffen. Op basis van dit tussenbericht en van aanvullende kwaliteitseisen die de regionale centra onder begeleiding van het RIVM hebben opgesteld verleende de minister de acht centra een voorlopige vergunning tot 1 januari 2008. De kwaliteitseisen, landelijke afspraken en protocollen zijn te vinden op de website van het RIVM (www.rivm.nl/pre_neonatalescreening).

1.3 Onderdelen van prenatale screening

Screening op downsyndroom gebeurt met de zogenoemde combinatietest. Deze omvat bloedonderzoek van de moeder (op de markers PAPP-A en f β -hCG) en

een echoscopische ‘nekplooiemeting’ van de foetus tussen de elfde en veertiende week van de zwangerschap. Voor screening op neuralebuisdefecten is er een tweede echo – het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) – bij een zwangerschapsduur van 18-22 weken.

Als de combinatietest een afwijkende (‘positieve’) uitkomst heeft, is de kans vergroot dat het ongeboren kind downsyndroom heeft. Dan kan er met invasieve prenatale diagnostiek via een vlokentest of een vruchtwaterpunctie nader worden vastgesteld of er wel of niet sprake is van downsyndroom. Als het SEO een neuralebuisdefect of een andere ernstige anatomische afwijking van het ongeboren kind laat zien, 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 de vermoede structurele afwijking.

1.4 Organisatie van de prenatale screening

De door de beroepsgroepen voorgestelde en door de staatssecretaris van VWS ondersteunde organisatie van prenatale screening moet de bestaande praktijk in goede banen leiden. Het voorstel onderscheidt drie lagen: een centrale, 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 adrentiegebieden van de afdelingen voor prenatale diagnostiek en klinische genetica van de acht universitaire medische centra in Nederland.
- Op **plaatselijk niveau** voeren de verloskundige zorgverleners (verloskundigen, huisartsen, gynaecologen) de voorlichting en screening uit in samenwerking met echocentra en een regionaal screeningslaboratorium.

1.5 Prenatale screening is vergunningplichtig bevolkingsonderzoek

Een vergunning voor prenatale screening is nodig als het onderzoek valt onder de definitie van bevolkingsonderzoek volgens de WBO⁷ en volgens die wet vergunningplichtig is. De WBO definieert bevolkingsonderzoek als volgt:

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

behoefte van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

Het in de aanvragen bedoelde onderzoek is bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO om twee redenen. De eerste is dat er sprake is van ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Het kabinetsstandpunt houdt immers in dat alle zwangere vrouwen door de verloskundige zorgverlener geïnformeerd moeten worden over de mogelijkheid van prenatale screening.³

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.

Daarmee is vastgesteld dat het bedoelde onderzoek bevolkingsonderzoek is in de zin van de WBO. Maar niet alle bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig. Dat is het binnen de WBO als het betrekking heeft op bijvoorbeeld ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is (artikel 2, eerste lid, WBO). Dit is hier het geval en daarmee is ook aan deze voorwaarde voldaan. Deze conclusie stemt overeen met het oordeel van de bewindslieden van VWS.⁸

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). Volgens de commissie zijn die omstandigheden aanwezig. Gebruikmaken van de mogelijkheid van screening kan voor de betrokken vrouwen zinvolle handelingsopties bieden na een ongunstige uitkomst van screening en vervolgonderzoek. Zij kunnen eigen afwegingen maken: zich voorbereiden op de geboorte van een kind met die aandoening dan wel besluiten de zwangerschap af te breken.

Een vergunning wordt geweigerd als het onderzoek:

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

1.6 Beperking tot downsyndroom en neuralebuisdefecten

De vergunningaanvragen volgen uit het streven van het veld en de overheid naar een verantwoord programma voor screening op downsyndroom en neuralebuis-

defecten. De commissie heeft de aanvragen dan ook uitsluitend in dit licht beoordeeld. Haar advies heeft dus niet betrekking op andere onderwerpen van prenatale screening. De voorzitter van de Gezondheidsraad schreef hierover eerder een brief aan de minister van VWS (bijlage B).

Dit neemt echter niet weg dat bij prenatale screening vele andere aandoeningen en afwijkingen gevonden kunnen worden. Vroeger kon dat met 'toevalsbevinding' worden afgedaan, maar er wordt nu te systematisch gekeken naar een lijst van condities om gebruik van die term langer te rechtvaardigen. Voor een uitwerking van screening op andere aandoeningen en afwijkingen ontbreken echter nog veel cijfers en wetenschappelijke feiten. Dit geldt in het bijzonder voor structurele afwijkingen die met het SEO zijn te vermoeden of vast te stellen.

Een oordeel over die 'ruimere' screening zou derhalve de inwerkingtreding van de infrastructuur voor screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten ernstig vertragen. De commissie heeft dit onwenselijk geacht.

Dit advies blijft dus, zoals de bedoeling was, beperkt tot screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Niettemin beseft de commissie dat de praktijk anders is. Zorgverleners kunnen hun ogen niet sluiten voor extreme uitkomsten van de screening op downsyndroom die aangeven dat de kans op andere ernstige chromosoomafwijkingen sterk vergroot is. Dit geldt ook voor de ernstige structurele afwijkingen die het SEO te zien geeft. De commissie constateert dat een zorgvuldige praktijk wordt nagestreefd met opleidingseisen, protocollen en kwaliteitsbewaking. Algemeen wordt beseft dat er beleid moet komen voor bedoelde 'ruimere' screening, al was het maar om nieuwe wildgroei tegen te gaan. Zij zal daarom in dit advies toch enige opmerkingen over dit vraagstuk maken als handreiking voor nadere vergunningaanvragen.

1.7 Opbouw van dit advies

De commissie bespreekt de acht aanvragen in dit rapport gezamenlijk. Dit gebeurt aan de hand van negen deelonderwerpen die corresponderen met de titels van de hoofdstukken 2 tot en met 10:

- centrale organisatie van de prenatale screening
 - regionale coördinatie en kwaliteitsbewaking
 - registratie, monitoring en evaluatie
 - screenen op downsyndroom met de combinatietest
 - screenen op neuralebuisdefecten met het SEO
 - voorlichting
 - eisen aan de echocentra
 - centrale laboratoria.
-

Per onderwerp wordt in ieder hoofdstuk het kabinetsstandpunt daarover weergegeven en worden, voor zover relevant, de wetenschappelijke ontwikkelingen sinds de adviezen van de Gezondheidsraad over prenatale screening geschetst.^{1,2} Vervolgens wordt uiteengezet wat de gezamenlijke vergunningaanvragen op dit deelonderwerp inhouden. In een derde paragraaf geeft de commissie telkens haar standpunt over het deelonderwerp. Hoofdstuk 11 vat deze standpunten samen.

Centrale organisatie prenatale screening

2.1 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. Het wordt niet actief aangeboden namens de overheid. Gelet op de ethische kanten van de screening hecht de overheid eraan om voorwaarden te stellen met betrekking tot de kwaliteit van de voorlichting en de screening. Het prenatale-screeningsprogramma is ingebed in de reguliere zorg. Daardoor is er niet een vanzelfsprekend centraal orgaan voor de coördinatie. Het ministerie van VWS heeft in 2006 het ontwikkelen van de centrale coördinatie neergelegd bij het RIVM.

2.2 De aanvragen

Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM heeft een landelijke coördinatiecommissie ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van de beroepsgroepen, zorgverzekeraars en patiëntenorganisaties.^{3,8} De coördinatiecommissie heeft zeven werkgroepen ingesteld, die landelijke kwaliteitseisen formuleren die de coördinatiecommissie vervolgens vaststelt. Ook is een draaiboek gemaakt om de onderdelen van de prenatale screening als zorgketen te coördineren. In overeenkomsten hebben partijen zich verplicht zich te houden aan dit landelijk draaiboek en de daarbij behorende protocollen.

Parallel aan de coördinatiecommissie is een platform ontwikkeld waarin alle acht regionale centra vertegenwoordigd zijn. Platform en coördinatiecommissie gaan in 2008 op in het Centraal Orgaan Prenatale Screening, ondergebracht bij en gefaciliteerd door het RIVM. Het Centraal Orgaan ziet als landelijke kwaliteitsbewaker onder meer toe op: afstemming van regionale activiteiten en van de kwaliteitsborging door de regionale centra; ontwikkelen, onderhouden en beheeren van voorlichtingsmateriaal, landelijke kwaliteitseisen en modelovereenkomsten; en signaleren van nieuwe ontwikkelingen en innovatie. De regionale centra legden in hun vergunningaanvragen vast dat zij zich conformeren aan de landelijke afspraken van het Centraal Orgaan.

De rol van het RIVM houdt onder meer in: de regie van landelijke taken rond de kwaliteitsborging; het ondersteunen van het Centraal Orgaan; en het ondersteunen van de beroepsgroepen bij het ontwikkelen en implementeren van kwaliteitseisen.

2.3 Standpunt van de commissie

De commissie constateert dat de centrale regiefunctie goed uitgewerkt is. Daarmee is een voorwaarde voor een positief advies voor vergunningverlening vervuld. Het Centraal Orgaan Prenatale Screening zal leidend zijn in het creëren van gemeenschappelijk beleid tussen de aanvragers en in het oplossen van eventuele knelpunten. Dit is een goede zaak. De aanvragers van de vergunning moeten aangesproken kunnen worden op het slagen van de centrale regiefunctie.

Dit neemt natuurlijk niet weg dat besluiten over wezenlijke veranderingen in het screeningsprogramma vergunning krachtens de WBO behoeven. Daarbij valt te denken aan het aanpassen van een test of het overstappen op een nieuwe test of op een nieuwe testcombinatie. Afspraken over screening op andere aandoeningen en afwijkingen dan downsyndroom en neuralebuisdefecten moeten ook tot een nieuwe vergunningaanvraag leiden.

Regionale coördinatie en kwaliteitsbewaking

3.1 Kabinetsbeleid

Een hoge kwaliteit van screening is alleen te bereiken in een goed georganiseerd programma.¹ 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.³

Uitgangspunt voor de regionale indeling zijn de adherentiegebieden van de bestaande acht academische centra voor prenatale diagnostiek en klinische genetica. De staatssecretaris onderstreepte de noodzaak dat alle betrokken beroepsgroepen en laboratoria vertegenwoordigd zijn in de regionale centra.³ Hiertoe vormt elk regionaal samenwerkingsverband een rechtspersoon, die ook dient als vergunninghouder in het kader van de WBO.

3.2 De aanvragen

In alle regio's is een samenwerkingsverband opgericht voor de coördinatie en kwaliteitsbewaking van de screening. Deze samenwerkingsverbanden kennen doorgaans de vorm van een stichting, waarin alle betrokken zorgverleners vertegenwoordigd zijn. Optredend als vergunninghouder sluiten zij op basis van landelijke kwaliteitscriteria contracten af met de counselors, de echoscopische centra en de laboratoria.

De regionale centra participeren actief in het landelijk overleg, onderschrijven de landelijke afspraken en zijn gehouden aan het beleid van het Centraal Orgaan. De rol van het regionale centrum als regionale coördinator en kwaliteitsbewaker houdt onder meer in: het voeren van de ketenregie; het leveren van gegevens voor de landelijke evaluatie; het toewijzen van de taak kansberekening; toetsing op basis van landelijk vastgestelde uitkomstparameters; stimuleren en organiseren van deskundigheidsbevordering.

Als vergunninghouders vervullen de regionale centra een sleutelrol bij de kwaliteitsborging van het screeningsprogramma. Voor de organisatie van de regionale kwaliteitsborging is in september 2007 een plan van aanpak vastgesteld. Dit houdt bijvoorbeeld voor counselors en echoscopisten een verplichte jaarlijkse kwaliteitsaudit in, uit te voeren door de regionale centra. De kwaliteitsborging wordt landelijk uniform opgezet en regionaal uitgevoerd.

Bij prenatale screening komt het aan op samenwerking. In het draaiboek is dit uitgewerkt als samenhangende zorgketen.

3.3 Standpunt van de commissie

De commissie vindt dat belangrijke onderdelen van het screeningsprogramma totstandgekomen zijn. Bijzondere aandacht vraagt nu de zorgketen. De commissie constateert dat de regionale organisatiestructuur voor de coördinatie en kwaliteitsbewaking concreet uitgewerkt is, en dat daarin ook visitatie, toetsing en deskundigheidsbevordering betrokken zijn. Zij stelt vast dat de 24-wekengrens voor abortus de aandacht heeft, bijvoorbeeld in het *Draaiboek PNS* op het punt van tijdig uitvoeren van het SEO. De commissie gaat ervan uit dat dit belangrijke onderwerp deel uitmaakt van de kwaliteitsborging en de evaluatie van het screeningsprogramma.

Registratie, monitoring en evaluatie

4.1 Stand van wetenschap en kabinetsbeleid

Voor de kwaliteitsbewaking en evaluatie van het screeningsprogramma is het niet alleen nodig dat operationele gegevens worden vastgelegd en uitgewisseld, het is ook noodzakelijk dat dataverkeer van landelijk uniforme kernegegevens plaatsheeft. Deze kernegegevens moeten tijdig beschikbaar zijn en alle zwangerschappen en zwangerschapsuitkomsten betreffen.²

Daarom vindt het kabinet dat de gegevensverstrekking verplicht moet zijn.³ Het Centraal Orgaan moet kunnen beschikken over jaarlijkse rapportages over vooraf gedefinieerde kernindicatoren. Voor de landelijke evaluatie en monitoring van een programma voor prenatale screening op downsyndroom heeft het Erasmus MC een voorstel gemaakt. Dit omvat een evaluatiemodel voor kernindicatoren en meetprocedures.⁹ Het voorstel onderscheidt de volgende stappen:

- a Toetsing informatiebehoefte (bereik)
- b Behoefte aan informatie (aanbiedingsproces, inclusief counseling)
- c Screening
- d Invasieve diagnostiek.

Er werden kernindicatoren gedefinieerd, zoals:

- *Bereik van het informatieaanbod (A2)*: bij welk percentage zwangeren is tijdens het eerste contact de wens tot informatie over prenatale screening getoetst?
-

- *Informatiebehoefte (B1)*: welk percentage vrouwen bij wie de informatie-wens tijdig werd getoetst, wil de informatie?
- *Mate van geïnformeerde keuze (B3)*: is bij de zwangeren die de test wel of niet wensen, daadwerkelijk sprake van een geïnformeerde keuze?
- *Consistentie gedrag (B4)*: welk percentage van de zwangeren die de test wensen, ondergaat de test toch niet?

Het rapport beveelt aan dat een onafhankelijke instantie de landelijke evaluatie en regionale vergelijking uitvoert en daarover rapporteert. Verder wordt voorgesteld het evaluatiemodel te testen in één screeningsregio.⁹

4.2 De aanvragen

De aanvragers onderschrijven het belang van landelijk uniforme registratie van proces- en uitkomstgegevens. Op basis van het hiervoor genoemde rapport van het Erasmus MC ⁹ is een minimale gegevensset voor landelijke evaluatie en regionale kwaliteitsborging uitgewerkt. Daarbij is per gegevensgroep aangegeven wie de gegevens vastlegt, waar de data opgeslagen worden, en hoe de eventuele gegevensoverdracht plaatsheeft. De minimale gegevensset is in september 2007 vastgesteld. Alle partijen hebben zich verplicht hun aandeel te leveren in het verzamelen en verstrekken van gegevens. Elke regio hoort een jaarverslag te maken.

In dit kader wordt een korte vragenlijst ontwikkeld om steekproefsgewijs te meten in hoeverre vrouwen een bewuste keus (*informed choice*) maken om wel of niet deel te nemen aan de screening.

Het RIVM zal een onafhankelijke instantie opdracht geven om de landelijke evaluatie te verzorgen.

4.3 Standpunt van de commissie

De commissie beseft dat het invoeren van de minimale gegevensset nog in de beginfase verkeert, en dat het realiseren van ICT-oplossingen tijd zal vergen. Zij constateert niettemin dat het raamwerk voor de regionale kwaliteitsborging en landelijke evaluatie klaar ligt. De aanvragers hebben gezamenlijk aan dit onderdeel van het screeningsprogramma meegewerkt. Van hen mag verwacht worden dat zij hun volle medewerking blijven geven.

De commissie vraagt bijzondere aandacht voor het regelen van de zogenoemde follow-up. Voor de kwaliteitsborging is het cruciaal te kunnen beschikken over (nagenoeg) volledige gegevens over het verdere beloop en de uitkomst van de zwangerschap. De commissie gaat ervan uit dat in de landelijke evaluatie

en kwaliteitsborging de invoering van het *Plan van aanpak voor de organisatie van de kwaliteitsborging* wordt betrokken.

Screenen op downsyndroom met de combinatietest

5.1 Stand van wetenschap en kabinetsbeleid

De Gezondheidsraad bestempelde in 2004 de combinatietest als beste methode voor prenatale screening op downsyndroom.² 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).¹⁰ Prospectieve interventiestudies lieten hetzelfde zien, rekening houdend met de mogelijkheid dat zónder interventie de zwangerschap had kunnen uitlopen op een spontane miskraam (*viability bias*).² De uitkomsten van nieuwe onderzoeken tonen dezelfde testprestaties.¹¹⁻¹⁹ 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.²⁰

De keus van het afkappunt voor een positieve testuitslag heeft belangrijke invloed op de testprestaties.²¹ 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.² 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). Let wel: dit is een theoretisch rekenvoorbeeld. Alle zwangere vrouwen screenen is niet het doel van het programma.

Kleine verschillen in uitvoering van de nekploometing en de risicoberekening kunnen grote gevolgen hebben voor de testprestaties. Er is brede overeenstemming over het belang van scholing in en standaardisatie van de nekploometing. Toch wordt hier in de praktijk soms niet naar gehandeld.^{22,23} Zo is er discussie over de vraag welke referentiewaarden bij nekploometing gebruikt moeten worden. Moet Nederland, iedere screeningsregio of elk echo-centrum daarbij eigen medianen gaan gebruiken, of juist de referentiewaarden van de Fetal Medicine Foundation (FMF) in Londen?^{12,24,21} De FMF hanteert de systematische afwijking van de mediane MoM-waarden als instrument voor kwaliteitscontrole van de nekploometing.

Voor berekening van de kans op het krijgen van een kind met downsyndroom is goede, gevalideerde software noodzakelijk.²⁵ De keus voor één standaard ligt voor de hand.²

De staatssecretaris onderstreepte het belang van landelijke afstemming en een hoge kwaliteit van de screening.³

5.2 De aanvragen

Landelijke uniformiteit op hoofdzaken

Screenen op downsyndroom gebeurt met de combinatietest. De aanvragers leggen het afkappunt voor een positieve uitslag van de combinatietest bij een kans van 1 op 200 bij een zwangerschapsduur van 12 weken. Dus een kans ≥ 1 op 200 wordt beschouwd als verhoogd. Deze afspraak geldt landelijk. Verder hebben zij afspraken gemaakt over standaardisatie van de kansbepalingsmethode en software.

Over de te gebruiken MoM-waarden hebben de aanvragers besloten voorlopig te kiezen voor de FMF-normaalwaarden, tenzij het regionale centrum in 2006 eigen medianen gebruikte. Om binnen twee jaar een definitief besluit te kunnen nemen, wordt een databestand van de in Nederland uitgevoerde echo's opgebouwd. Dit bestand wordt in 2008 gekoppeld aan al bestaande grote bestanden, zoals dat van het referentielaboratorium van het RIVM.

Andere chromosoomafwijkingen

Een belangrijk punt is dat de uitkomst van screening op downsyndroom (trisomie 21) soms wijst (op basis van extreem lage MoM-waarden voor PAPP-A en β -hCG) op een sterk vergrote kans op andere, zeer ernstige chromosoomafwijkingen. Het gaat vooral om het syndroom van Edwards (trisomie 18) en in mindere mate om het syndroom van Patau (trisomie 13) en triploidie. Dit doet zich voor bij een op de duizend vrouwen bij wie de testuitslag negatief is voor downsyndroom. De kans dat er dan bij invasieve diagnostiek inderdaad sprake blijkt te zijn van zo'n andere chromosoomafwijking is ongeveer 50 procent.

Er is discussie over de wenselijkheid om deze bevinding mee te delen aan de vrouw. In december 2006 schaarden de aanvragers zich achter het besluit van de coördinatiecommissie om dit voorlopig niet te doen, en een advies aan VWS over dit onderwerp voor te bereiden. Dit besluit houdt in dat ook de voorlichting voor zwangere vrouwen en de screeningsuitslag geen melding maken van de kans op andere chromosoomafwijkingen dan downsyndroom. De coördinatiecommissie verwacht in februari 2008 een standpunt over dit onderwerp te kunnen nemen.

Andere afwijkingen

Als de nekplooi 3,5 millimeter is en er geen sprake blijkt te zijn van een vergrote kans op downsyndroom, krijgt de vrouw een verwijsadvies voor geavanceerd ultrageluidonderzoek in een centrum voor prenatale diagnostiek, omdat dan de kans op structurele afwijkingen, vooral van het hart, vergroot is.

5.3 Standpunt van de commissie

De commissie vindt het gekozen afkappunt van 1 op 200 aanvaardbaar. Er wordt voldaan aan de voorwaarde van landelijke uniformiteit op hoofdzaken bij de screening op downsyndroom.

De commissie stelt vast dat de coördinatiecommissie nog geen definitieve beleidslijn heeft uitgezet met betrekking tot de uitkomst 'vergrote kans op een andere chromosoomafwijking' van de combinatietest. Zij beseft dat dit onderwerp moeilijke ethische en juridische kanten heeft. Tegelijkertijd vindt de commissie dat het voorlopige besluit om een sterk vergrote kans op zeer ernstige chromosoomafwijkingen niet mee te delen aan de vrouw, op gespannen voet staat met het recht op weten. Zij bepleit dan ook spoed bij de standpuntbepaling.

De commissie stelt de minister voor om aan de te verlenen vergunningen de voorwaarde te verbinden dat het beloofde advies over trisomie 13 en 18 zo spoedig mogelijk, maar ten minste binnen drie maanden, in de vorm van een verzoek om aanpassing van de te verlenen vergunningen wordt ingediend. De commissie gaat ervan uit daarin naast de wetenschappelijk onderbouwing ook de ethische en juridische kanten van het onderwerp aan de orde komen.

Screenen op neuralebuisdefecten met structureel echoscopisch onderzoek

6.1 Stand van wetenschap en kabinetsbeleid

Jarenlang waren screening op downsyndroom en screening op neuralebuisdefecten goed met elkaar te combineren, via de AFP-test (als onderdeel van de tripeltest). Dit is een test op alfafoetoproteïne in het bloed van de moeder in het tweede trimester van de zwangerschap. De situatie is in verschillende opzichten veranderd. Aan de ene kant maakte de combinatietest het mogelijk om vroeger in de zwangerschap op downsyndroom te screenen. Aan de andere kant verbeterde de kwaliteit van de echoscopie (ultrageluidonderzoek), ging deze een steeds grotere rol spelen bij de diagnostiek van neuralebuisdefecten, en ontstond er wildgroei.¹ In 2003 hebben de besturen van de beroepsverenigingen van verloskundigen, huisartsen en gynaecologen de aanbeveling van de Commissie Verloskunde aanvaard om iedere vrouw de mogelijkheid van echoscopie in het tweede trimester (SEO) te bieden.²⁶

In eerdere adviezen sprak de Gezondheidsraad zich uit voor de mogelijkheid van prenatale screening op neuralebuisdefecten, mits voldaan wordt aan de gestelde voorwaarden.^{1,2} Het kabinet nam deze aanbeveling over. Vanaf 1 januari 2006 maakt het SEO deel uit van het basispakket en kunnen alle zwangere vrouwen aanspraak maken op deze test.⁵

Een onderzoek onder 170 000 zwangere vrouwen in Californië bevestigde dat het SEO een grotere sensitiviteit voor vaststelling van neuralebuisdefecten heeft

dan de vroeger gebruikelijke AFP-test. 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 encephalocele 94 respectievelijk 33 procent.²⁷

6.2 De aanvragen

In lijn met de aanbevelingen van de beroepsgroepen, de Gezondheidsraad en het kabinetsbeleid kozen de aanvragers voor SEO als screeningsmethode.^{2,5,26} Nadat controle via de verwijfsbrief of counseling heeft plaatsgehad, voert een speciaal opgeleide echoscopist het SEO uit met speciale echoapparatuur. Dit gebeurt op basis van het NVOG-modelprotocol nr 3 (*SEO*) en de NVOG-kwaliteitsnorm nr 6 (*Prenatale screening op foetale afwijkingen*), zoals vastgesteld door de coördinatiecommissie.

Als er afwijkingen worden gezien die kunnen wijzen op een sluitingsdefect van de neurale buis, worden de vrouwen, desgewenst en in overleg met de verloskundig hulpverlener, verwezen voor geavanceerd echoscopisch onderzoek. Dit onderzoek gebeurt in een klinisch-genetisch centrum of een daarbij aangesloten satellietcentrum. Voor de organisatie van de regionale kwaliteitsborging is in september 2007 een plan van aanpak vastgesteld.

6.3 Standpunt van de commissie

De commissie vindt de opzet van de screening en de organisatie van de kwaliteitsborging goed uitgewerkt. Daarmee wordt voldaan aan belangrijke voorwaarden voor kwalitatief verantwoorde screening op neuralebuisdefecten.

Screenen op andere structurele aandoeningen met het SEO

De kwaliteit van echoscreening is sterk verbeterd^{28,29} en door de keus voor echografische screening kunnen ook andere anatomische (structurele) aandoeningen dan neuralebuisdefecten gevonden worden. Het NVOG-modelprotocol voor het SEO vermeldt tal van aantoonbare afwijkingen en aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, de wervelkolom, het gelaat, de borstholte, het hart, de buik en de extremiteiten.

De informatievoorzieningen aan zwangeren is niet toegesneden op dit grote aantal van mogelijke testuitslagen, de mogelijke betekenis daarvan, en de vraag of zij wel of niet een bepaalde uitslag willen horen. Voor een deel kan dit ook niet anders. Goede wetenschappelijke 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.

Tegelijkertijd beseft de commissie dat het zien van die andere structurele afwijkingen niet te vermijden is.

Standpunt van de commissie

De commissie adviseert de te verlenen vergunningen te beperken tot downsyndroom en neuralebuisdefecten. Zij beveelt aan de aanvragers te verplichten om de komende drie jaar systematisch gegevens te verzamelen over de praktijk met betrekking tot het SEO, de voorlichting, de aard van de aandoeningen en afwij-

kingen die met het SEO zijn vast te stellen, en daarbij het verdere beloop en de uitkomst van de zwangerschap te betrekken, alsook de ontwikkeling in het aantal late zwangerschapsafbrekingen (na 24 weken) en keizersneden en in de perinatale sterfte. Op basis daarvan moeten de informatiematerialen worden aangepast en moet er binnen drie jaar een verzoek worden gedaan om de te verlenen vergunningen op dit punt aan te passen. Bij dit verzoek moeten, zoals steeds, ook de ethische en juridische kanten worden betrokken.

Voorlichting

8.1 Stand van wetenschap en kabinetsbeleid

Onderzoek naar voorlichting over prenatale screening laat wisselende resultaten zien. Dit geldt ook voor Nederland, althans voor onderzoek dat werd uitgevoerd voordat de voorlopige WBO-vergunningen verleend waren. Een studie naar de besluitvorming over prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten wees uit dat slechts de helft van de zwangere vrouwen een weloverwogen, consistente beslissing nam.³³⁻³⁵ Daarentegen bleek uit een onderzoek in twaalf praktijken van verloskundigen dat 92 procent van de zwangere vrouwen die nek-plooiemeting aangeboden kregen, de informatie daarover helder en voldoende vonden; 86 procent maakte gebruik van de test.³⁶ Beslissingsondersteunende middelen helpen bij het afwegen van verschillende alternatieven en leiden tot beter onderbouwde beslissingen.³⁷

Het desgewenst aanbieden van informatie over prenatale screening 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 en de mogelijkheid te besluiten tot zwangerschapsafbreking.⁴

Het kabinetsstandpunt benadrukt dat het recht om niet over prenatale screening voorgelicht te worden, gerespecteerd moet worden.⁴ De voorlichting dient de vrijheid van keuze te benadrukken. In de voorlichting moet erop gewezen worden dat vrouwen het testaanbod ook geheel of gedeeltelijk kunnen afwijzen, en duidelijk moet zijn wat de consequenties kunnen zijn als zij er wél gebruik van maken.³ Omdat er sprake is van een ongevraagd aanbod kan daarbij niet van stilzwijgende toestemming worden uitgegaan. Er is expliciete *informed consent* nodig.¹

Met subsidie van het ministerie van VWS en in overleg met de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en de betrokken beroepsgroepen heeft het Erfocentrum een standaardprotocol ontwikkeld voor de informatievoorziening met – deels in verschillende talen – schriftelijk voorlichtingsmateriaal, basisteksten, beslissingsondersteunende middelen en digitale folders.³⁸

8.2 De aanvragen

De aanvragers onderschrijven het hiervoor beschreven doel van de voorlichting en hebben het traject van voorlichting in regionale convenanten vastgelegd. Elke zwangere vrouw krijgt van haar verloskundige zorgverlener (verloskundige, huisarts of gynaecoloog) de vraag voorgelegd of zij geïnformeerd wil worden over prenatale screening. Is dit niet het geval, dan stopt daar de informatie en wordt dit aangetekend in het dossier. Vrouwen die wel geïnformeerd willen worden, krijgen de landelijk vastgestelde brochure en mondelinge informatie en ondersteuning om een weloverwogen beslissing te kunnen nemen (counseling). Counselors moeten voldoen aan de landelijke opleidingseisen en een contract hebben met de vergunninghouder. In het dossier wordt aangetekend dat er counseling heeft plaatsgehad en welke keus de vrouw gemaakt heeft. Als de screening elders plaatsheeft, krijgt de vrouw een verwijsbrief mee waarin vermeld staat dat counseling heeft plaatsgehad en dat de vrouw tot screening besloten heeft.

Als een verloskundige zorgverlener niet zelf counsellor, worden er werkafspraken gemaakt met het regionale centrum.

8.3 Standpunt van de commissie

De commissie vindt dat in de aanvragen goed omgegaan wordt met het *informed consent* en het recht op niet-weten. De aan de commissie voorgelegde landelijke informatiebrochure die het Erfocentrum heeft opgesteld, voldoet. Zo wordt er duidelijk gewezen op de vrijheid van keuze, op het feit dat screening nooit zeker-

heid geeft, en dat er na een eventuele beslissing tot screening mogelijk nog besluiten moeten volgen over vervolgonderzoek en het wel of niet uitdragen van de zwangerschap.

Eisen aan de echocentra

9.1 Stand van wetenschap en kabinetsbeleid

Tot voor kort was er in Nederland nog geen kwaliteitscontrole op het werk van de meeste echoscopisten die betrokken zijn bij de prenatale screening op downsyndroom, en waren de nekplooiingen vaak van slechte kwaliteit.³³ Ruim de helft van de echoscopisten was toen niet gecertificeerd.³³

Het screeningsprogramma moet volgens de toenmalige staatssecretaris zoveel mogelijk aansluiten bij de gebruikelijke zwangerschapsbegeleiding.³ Zij voegde hieraan toe dat de uitvoerder van de prenatale tests en de gebruikte apparatuur gecertificeerd dienen te zijn. Dit is in lijn met het advies van de Gezondheidsraad en het voorstel van de verloskundige beroepsgroepen. Daarin werd geadviseerd dat het echoscopisch onderzoek (nekplooiing, 20-wekenecho) uitsluitend uitgevoerd dient te worden in centra door echoscopisten die voldoen aan de NVOG-kwaliteitsnorm.^{2,8,39} Dit houdt in dat de echoscopist een door de verloskundige beroepsgroepen erkende opleiding met goed gevolg doorlopen heeft en geaccrediteerd is door de regionale screeningsorganisatie.⁸ Echocentra en regionaal centrum dienen nauw samen te werken.⁸

9.2 De aanvragen

Voor de uitvoering van het echoscopisch onderzoek hebben de regionale centra overeenkomsten gesloten met echocentra in de regio. In deze overeenkomsten worden kwaliteitseisen gesteld waaraan de echocentra moeten voldoen. Een van die eisen betreft het opleidingsniveau van de echoscopisten. Er zijn sinds 2006 drie opleidingen die voldoen aan de in de coördinatie vastgestelde kwaliteitseisen. Ervaren echoscopisten die nog geen geldig certificaat hebben, worden conform de landelijke eisen getoetst en gecertificeerd. Een groot deel van de echoscopisten in de centra is al gecertificeerd. Daarnaast worden nascholingscursussen echoscopie georganiseerd.

9.3 Standpunt van de commissie

De commissie constateert dat de aanvragers strikt de hand willen houden aan de eisen van certificatie en accreditatie en dat al veel echoscopisten in de centra inmiddels zijn gecertificeerd. Zij gaat ervan uit dat de aanvragers dit nauwlettend volgen.

Centrale laboratoria

10.1 Kabinetsbeleid

Om een hoge kwaliteit van het biochemische gedeelte van de screening te waarborgen heeft de Gezondheidsraad van meet af aan geadviseerd de testanalyses te centraliseren. Er zouden niet meer dan vijf tot acht analyselaboratoria nodig zijn, waarvan er een als referentielaboratorium dienst doet.^{1,2} 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.³ Alle analyses dienen op gestandaardiseerde wijze behandeld te worden.³ Het referentielaboratorium verzorgt de landelijke kwaliteitsbewaking van de serumbepalingen.^{3,8}

10.2 De aanvragen

De aanvragers verklaren dat het screeningslaboratorium verantwoordelijk is voor de laboratoriumbepalingen en dat de landelijke kwaliteitseisen die de coördinatiecommissie heeft opgesteld, van toepassing zijn op de tests en de integratie van de testresultaten en de uitkomst van de nekpluimmeting. Zes aanvragers hebben voor de uitvoering een contract gesloten met een screeningslaboratorium, de twee overige hebben nog geen besluit genomen. Alle acht aanvragers sluiten zich aan bij de keus voor het RIVM als referentielaboratorium.

10.3 Standpunt van de commissie

De commissie kan zich in de gekozen opzet vinden. Zij mist nog van twee aanvragers een opgave met welk laboratorium een geformaliseerde samenwerkingsovereenkomst gesloten is voor het uitvoeren van de screening en het verstrekken van de gegevens die het landelijk referentiecentrum (RIVM) nodig heeft voor de kwaliteitsbewaking. De commissie neemt aan dat deze opgave volgt voordat de minister de gevraagde vergaunning verleent.

Conclusie

De commissie heeft in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) acht op hoofdpunten gelijklopende vergunningaanvragen beoordeeld die zijn ingediend door de regionale centra voor prenatale screening.

De commissie stelt vast dat het in de vergunningaanvragen beschreven screeningsprogramma vergunningplichtig bevolkingsonderzoek betreft. Zij oordeelt dat de wettelijke eis van ‘bijzondere omstandigheden’ geen beletsel is voor vergunningverlening. Het programma voldoet ook aan de wettelijke eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’, ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’ en het uitgangspunt dat het nut zich gunstig verhoudt tot de risico’s voor de deelnemers. Dit alles onder het voorbehoud dat aan de in dit advies (11.2) voorgestelde voorwaarden wordt voldaan.

11.1 Het oordeel van de commissie

Centrale organisatie van de prenatale screening

De commissie constateert dat de landelijke regiefunctie goed is uitgewerkt. Daarmee is een voorwaarde voor vergunningverlening vervuld. Het Centraal Orgaan Prenatale Screening zal leidend zijn in het creëren van gemeenschappelijk beleid tussen de aanvragers en in het oplossen van eventuele knelpunten. Dit is een goede zaak. De aanvragers van een vergunning moeten aangesproken kunnen

worden op het daadwerkelijk meewerken aan het slagen van de landelijke regiefunctie.

Regionale coördinatie en kwaliteitsbewaking

De regionale organisatiestructuur voor de coördinatie en kwaliteitsbewaking is volgens de commissie concreet uitgewerkt. Bijzondere aandacht vragen de zorgketen en de 24-wekengrens voor abortus. De commissie gaat ervan uit dat deze belangrijke onderwerpen deel uitmaken van de kwaliteitsborging.

Registratie, monitoring en evaluatie

De commissie beseft dat het invoeren van de minimale gegevensset nog in de beginfase verkeert en dat het realiseren van ICT-oplossing tijd zal vergen. Het raamwerk voor de regionale kwaliteitsborging en landelijke evaluatie ligt evenwel klaar. Zij vraagt bijzondere aandacht voor het regelen van de zogenoemde follow-up en de invoering van het *Plan van aanpak voor de organisatie van de kwaliteitsborging*.

Screening op downsyndroom met de combinatietest

De commissie vindt het gekozen afkappunt van 1 op 200 aanvaardbaar. Er wordt voldaan aan de voorwaarde van landelijke uniformiteit op hoofdzaken.

De commissie stelt vast dat de coördinatiecommissie nog geen definitieve beleidslijn heeft uitgezet met betrekking tot de uitkomst 'vergrote kans op een andere chromosoomafwijking' van de combinatietest. Zij beseft dat dit onderwerp moeilijke ethische en juridische kanten heeft. Tegelijkertijd vindt de commissie dat het voorlopige besluit om een sterk vergrote kans op zeer ernstige chromosoomafwijkingen niet mee te delen aan de vrouw, op gespannen voet staat met het recht op weten. Zij bepleit dan ook spoed bij de benodigde standpuntbepaling.

Screening op neuralebuisdefecten

De opzet van de screening op neuralebuisdefecten en de organisatie van de kwaliteitsborging vindt de commissie goed uitgewerkt. Daarmee wordt volgens haar voldaan aan belangrijke voorwaarden voor kwalitatief verantwoorde screening.

Screenen op andere structurele afwijkingen met het SEO

De commissie adviseert de te verlenen vergunningen te beperken tot downsyndroom en neuralebuisdefecten. Zij beveelt aan de aanvragers te verplichten om de komende drie jaar systematisch gegevens te verzamelen over de praktijk met betrekking tot het SEO, de voorlichting, de aard van de aandoeningen en afwij-

kingen die met het SEO zijn vast te stellen, en daarbij het verdere beloop en de uitkomst van de zwangerschap te betrekken, alsook de ontwikkeling in het aantal late zwangerschapsafbrekingen (na 24 weken) en keizersneden en in de perinatale sterfte. Op basis daarvan moeten de informatiematerialen worden aangepast en moet er binnen drie jaar een verzoek worden gedaan om de te verlenen vergunningen op dit punt aan te passen. Bij dit verzoek moeten, zoals steeds, ook de ethische en juridische kanten worden betrokken.

Voorlichting

De commissie vindt dat in de aanvragen goed wordt omgegaan met het informed consent en het recht op niet-weten. De aan de commissie voorgelegde landelijke informatiebrochure voldoet. Zo wordt er duidelijk gewezen op de vrijheid van keuze, op het feit dat screening nooit zekerheid geeft, en dat er na een eventuele beslissing tot screening mogelijk nog besluiten moeten volgen over vervolgonderzoek en het wel of niet uitdragen van de zwangerschap.

Eisen aan de echocentra

De commissie constateert dat de aanvragers strikt de hand willen houden aan de eisen van certificatie en accreditatie. Dit ware vast te leggen in een vergunningvoorwaarde.

11.2 Het advies van de commissie aan de minister

De commissie stelt de minister voor de gevraagde vergunningen voor prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten te verlenen, mits de aanvragers:

- meewerken aan het slagen van de landelijke regiefunctie en zich houden, zoals vastgelegd in de vergunningaanvragen, aan de landelijk kwaliteitseisen die het Centraal Orgaan vaststelt
- het beloofde advies over trisomie 13 en 18 zo spoedig mogelijk, maar binnen drie maanden, indienen in de vorm van een vergunningaanvraag in het kader van de WBO
- betrouwbare cijfers verzamelen over de praktijk met betrekking tot de structurele aandoeningen en afwijkingen die met het SEO zijn vast te stellen; de informatiematerialen aanpassen; en binnen drie jaar een vergunningaanvraag over dit onderwerp indienen.

Literatuur

- 1 Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: 2001/11.
 - 2 Prenatale screening (2). Downsyndroom, neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/06.
 - 3 Prenatale screening. Brief dd 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.
 - 4 Prenatale screening. Brief dd 7 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. Den Haag: Sdu Uitgevers.
 - 5 Prenatale screening. Brief dd 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.
 - 6 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: aanzet tot een landelijk programma voor prenatale screening. Den Haa: 2006: 2006/03WBO.
 - 7 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.
 - 8 Voorstel voor landelijke organisatie voor uitvoering van prenatale screening in het eerste en tweede trimester. NVOG,KNOV,VSKG ("de Koepel") en VKGN. Concept 28 februari; 2006.
 - 9 Landelijke evaluatie van een programma voor prenatale screening op Down syndroom - voorstel voor kernindicatoren, meetprocedures en monitoring. Rotterdam: Erasmus MC; 2005.
-

- 10 Cuckle H, Arbuza S. Multi-marker maternal serum screening for chromosomal abnormalities. In: Aubrey Milunsky, editor. Genetic Disorders and the fetus Diagnosis, Prevention, and Treatment (fifth edition). Baltimore: Johns Hopkins University, 2004:
- 11 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(7): 541-545.
- 12 Go AT, Hupkes HW, Lomecky M, Twisk J, Blankenstein JM, van Vugt JM. Evaluatie van een programma voor prenatale screening op downsyndroom door echoscopische nekplooiemeting en serumbepalingen in het eerste trimester van de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(50): 2795-2799.
- 13 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(11): 1561-1564.
- 14 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(1): 127-130.
- 15 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(3): 205-209.
- 16 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(10): 774-780.
- 17 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(19): 2001-2011.
- 18 Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6): 1761-1767.
- 19 Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 45-67.
- 20 Cuckle H. Suboptimal Down syndrome screening test interpretation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(1): 6-8.
- 21 Snijders R. [Evaluation of a programme for the prenatal screening for Down's syndrome by ultrasonographic nuchal translucency measurement and serum determinations in the first trimester of pregnancy]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(12): 698-699.
- 22 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(11): 984-990.
-

- 23 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(2): 56-104.
- 24 Wildschut HI. Naar een landelijk programma voor prenatale screening op downsyndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(50): 2770-2772.
- 25 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(2): 162-165.
- 26 Verloskundig vademecum 2003. Eindrapport van de Commissie Verloskunde van het College voor Zorgverzekering. Diemen: CVZ; 2003.
- 27 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(4): 747-752.
- 28 Richmond S, Atkins J. A population-based study of the prenatal diagnosis of congenital malformation over 16 years. *BJOG* 2005; 112(10): 1349-1357.
- 29 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; 113(6): 675-682.
- 30 Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37(1): 41-47.
- 31 Milerad J, Larson O, PhD D, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics* 1997; 100(2 Pt 1): 180-186.
- 32 Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, Stoll C. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate and cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. EUROSCAN study group. *Prenat Diagn* 2000; 20(11): 870-875.
- 33 Berg van den M, Kleinveld JH, Sander MJ, Vugt van JM, Timmermans DR. Kwaliteit van nekplooimetingen; een exploratief onderzoek naar de uitvoering en de beoordeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(30): 1691-1696.
- 34 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(5): 332-338.
- 35 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. *Oct 18 (Epub ahead of print). Patient Educ Couns* 2005;
- 36 Muller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Women's opinions on the offer and use of nuchal translucency screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26(2): 105-111.
- 37 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(1): 112-127.
- 38 Weide M, Aalhuizen I, Groenen C. Kwaliteitsontwikkeling rond prenatale screening. *Tijdschr Verlosk* 2006; 31: 15-17.
-

A De commissie

B Brief aan de minister

Bijlagen

De commissie

-
- prof. dr. H. Rigter, *voorzitter*
hoogleraar afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam
 - dr. J.H. Dekker
huisarts, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr. J.J.M. van Delden
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. mr. dr. J.C.J. Dute
hoogleraar gezondheidsrecht, Erasmus MC, Rotterdam, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. L.P. ten Kate*
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. M.H. Prins
hoogleraar klinische epidemiologie, Universiteit Maastricht
 - dr. P.G. Reulings, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. F. Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie
 - W.A. van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

Belangenverklaring

* Het commissielid Ten Kate heeft niet deelgenomen aan de totstandkoming van dit advies. 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.

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Brief aan de minister

In een brief van 25 september 2007 (kenmerk U-1148/WvV/sl/272-R10) gaf de voorzitter van de Gezondheidsraad aan waarop naar zijn mening de in dit advies besproken vergunningaanvragen betrekking hebben. De brief luidde als volgt:

In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg u op 15 augustus 2007 de Gezondheidsraad om advies over vergunningaanvragen van de acht regionale centra voor prenatale screening op downsyndroom en voor het structureel echografisch onderzoek. Gelet op de stand van wetenschap interpreteer ik de adviesaanvraag zo dat deze betrekking heeft op downsyndroom en neuralebuisdefecten.

w.g. prof. dr. J.A. Knottnerus