

Gezondheidsraad

Prenatale screening



Gezondheidsraad

Prenatale screening



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Prenatale screening*
Uw kenmerk : 727436-133441-PG
Ons kenmerk : 150305/1070346/GS/EA/dva/037-C
Bijlagen : 2
Datum : 22 december 2016

Geachte minister,

Hierbij bied ik u het advies aan over een optimaal programma van prenatale screening, in het licht van de recente wetenschappelijke ontwikkelingen. Het advies is opgesteld door de Commissie Prenatale screening, besproken in de vaste Commissie Ethiek en recht en getoetst in de beraadsgroepen Gezondheidszorg en Volksgezondheid. Dit advies belicht de brede context van de prenatale screening, inclusief de ethische aspecten ervan, zoals aangekondigd in het advies over de vergunningaanvraag voor invoering van NIPT als eerste test in de screening op downsyndroom.

Het advies laat zien dat er naast NIPT meer positieve ontwikkelingen zijn op het terrein van de prenatale screening. Zo blijkt het mogelijk om de helft van de ernstige structurele afwijkingen die nu bij de echo in het tweede trimester worden gevonden al eerder in de zwangerschap op te sporen. Nu wordt slechts een deel ervan bij wijze van toevalsbevinding gevonden als om welke reden dan ook een vroege echo wordt gemaakt. Een goed geprotocolleerde aanpak kan ten opzichte van deze praktijk aanzienlijke winst opleveren en waarborgt bovendien de kwaliteit van de echo. Belangrijk voordeel van vroege ontdekking is dat er meer tijd is voor de diagnose en voor de afweging om de zwangerschap al dan niet uit te dragen. Er zijn echter nog onvoldoende gegevens over de mate waarin een vroege echo leidt tot onnodige ongerustheid. Daarom pleit de commissie voor een landelijk wetenschappelijk onderzoek naar opname in het programma van een echoscopisch onderzoek op structurele afwijkingen rond dertien weken. Daarmee kan duidelijk worden hoe de voor- en nadelen van een dergelijke vroege echo zich tot elkaar verhouden in de Nederlandse praktijk. Ik realiseer mij dat een dergelijk onderzoek veel inspanningen vraagt, maar ik vind deze ontwikkeling dermate veelbelovend dat ik het advies van harte onderschrijf. Ook voor het overige schaar ik mij achter het advies van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
E-mail: g.a.j.soete@gr.nl
Telefoon (070) 340 66 18

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

Prenatale screening

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2016/19, Den Haag, 22 december 2016

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. 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.

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/19.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Prenatal screening. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2016; publication no. 2016/19.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-088-4

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *17*

1 Inleiding *23*

1.1 Adviesvraag *23*

1.2 Aanpak en leeswijzer *24*

2 Normatieve aspecten van prenatale screening *27*

2.1 De doelen van prenatale screening *28*

2.2 Zwangerschapsafbreking na screening als keuzemogelijkheid *29*

2.3 Screening op aangeboren afwijkingen en discriminatie *30*

2.4 Afbakening van het screeningsaanbod *31*

2.5 Criteria voor screening *33*

2.6 Uitdagingen voor de prenatale screening *37*

3 Prenatale screening op genetische afwijkingen met NIPT *39*

3.1 Wat kan met NIPT worden opgespoord? *39*

3.2 NIPT en de mogelijkheid van een discrepante uitslag *40*

3.3 De klinische validiteit van NIPT voor het opsporen van chromosomale afwijkingen *41*

3.4 Nevenbevindingen bij NIPT *46*

3.5	Vervolgonderzoek	46
3.6	Argumenten voor en tegen het invoeren van NIPT	47
3.7	Aanbevelingen met betrekking tot NIPT	48
<hr/>		
4	Screening op structurele afwijkingen met echoscopie	51
4.1	Wat kan met echoscopie worden opgespoord?	51
4.2	Wetenschappelijke onderbouwing en klinisch nut van een eerstetrimester-SEO	52
4.3	Bevindingen over het SEO bij 18-22 weken zwangerschap	53
4.4	Argumenten voor en tegen het invoeren van een SEO in het eerste trimester	54
4.5	Aanbevelingen met betrekking tot echoscopie	56
<hr/>		
5	Risicostratificatie	59
5.1	Criteria voor risicostratificatie	60
5.2	Risicostratificatie voor pre-eclampsie	60
5.3	Risicostratificatie voor spontane vroeggeboorte	61
5.4	Risicostratificatie voor foetale groei beperking	62
5.5	Risicostratificatie voor zwangerschapsdiabetes	63
5.6	Aanbevelingen met betrekking tot risicostratificatie	63
<hr/>		
6	Counseling	65
6.1	Counseling: meer dan informatieverstrekking	65
6.2	Beweegredenen om deel te nemen aan prenatale screening	65
6.3	Aandachtspunten in de huidige counseling	66
6.4	Aanbevelingen met betrekking tot counseling	69
<hr/>		
7	Naar een verbeterd programma voor prenatale screening	71
7.1	Randvoorwaarden	71
7.2	Kosten en kosteneffectiviteit	72
7.3	Het voorkeursprogramma	73
7.4	Toekomstige ontwikkelingen	75
<hr/>		
8	Prenatale screening, tussen preconceptiezorg en neonatale screening	79
8.1	Preconceptionele (dragerschaps)screening	79
8.2	Prenatale dragerschapsscreening als vangnet	81
8.3	Neonatale screening	81
8.4	Screening voorafgaand, tijdens en na de zwangerschap in samenhang	82

7 Literatuur 85

Bijlagen 95

A De adviesaanvraag 97

B De commissie 99

C Alternatieve programma's 101

Samenvatting

Technologische ontwikkelingen maken het in toenemende mate mogelijk om al vroeg in de zwangerschap eventuele afwijkingen bij de foetus op te sporen. Ook zijn nieuwe testen beschikbaar die betrouwbaarder zijn en tot minder ingrijpend onderzoek leiden. Wat betekenen deze ontwikkelingen voor het programma van prenatale screening? Daarover vroeg de minister van VWS advies aan de Gezondheidsraad, die hiervoor de Commissie Prenatale screening instelde. De commissie heeft een voorkeursprogramma opgesteld voor de prenatale screening, op basis van de stand van wetenschap en de (ethische) criteria waaraan screening moet voldoen.

Huidig programma en criteria voor screening

Het programma van prenatale screening bevat in 2016 globaal twee onderdelen. Het eerste is onderzoek naar risicofactoren voor de zwangerschap, in de vorm van de PSIE (prenatale screening op infectieziekten en erytrocytenimmunisatie – anti-stoffen tegen niet-lichaamseigen rode bloedcellen) en een gerichte screening van rhesus-negatieve zwangere vrouwen. Doel van deze screening is om gezondheidsproblemen bij moeder en kind te voorkomen door tijdige behandeling.

Dit advies gaat vooral over het tweede deel van het programma, dat een screening op aangeboren afwijkingen omvat. In het eerste trimester gaat het dan om screening op downsyndroom, edwardssyndroom en patau-syndroom en in het tweede trimester om een echoscopisch onderzoek naar structurele afwijkingen.

Dit deel beoogt ‘reproductieve handelingsopties’ te bieden aan de zwangere vrouw (en haar partner): mogelijkheden om zelf te beslissen over de zwangerschap. In veel gevallen zal het dan gaan om de keuze om de zwangerschap uit te dragen of te beëindigen. Binnen een screeningsprogramma zijn er zekere beperkingen. Het moet gaan om een ernstige aandoening en er kan, ook in de toekomst, bijvoorbeeld niet gescreend worden op oogkleur of talent. De ernst van de aandoening is niet geheel objectief vast te stellen, omdat daarbij niet alleen het lijden van het kind meeweegt, maar ook de verwachte draagkracht van de ouders. Vertrouwen in de zwangere vrouw en haar partner is het uitgangspunt. Verder moet niet gescreend worden op aandoeningen die pas later in het leven optreden, om ervoor te zorgen dat een kind een ‘open toekomst’ heeft en niet belast is met kennis over aanleg voor een ernstige ziekte.

Een belangrijk algemeen criterium bij screening is dat de voordelen voor de deelnemer groter moeten zijn dan de nadelen. Dat betekent dat de volgende criteria gelden:

- het moet gaan om een belangrijk gezondheidsprobleem
- de screening moet zinvolle uitkomsten hebben (gezondheidswinst of handelingsopties)
- er moet een betrouwbare en valide screeningsmethode zijn waarvan de kwaliteit gewaarborgd is
- deelname aan de screening is gebaseerd op een vrijwillige geïnformeerde keuze
- de screening moet doelmatig gebruikmaken van middelen (hieronder vallen kosteneffectiviteit, rechtvaardigheid en toegankelijkheid).

Voor de screening op aangeboren afwijkingen geldt bovendien dat deze zo vroeg mogelijk tijdens de zwangerschap plaatsvindt, zodat er voldoende tijd is voor vervolgdagnostiek en de beslissing over de voortzetting van de zwangerschap. De belasting die een eventuele afbreking meebrengt neemt toe naarmate deze later in de zwangerschap plaatsvindt.

Screening op chromosomale afwijkingen met NIPT

Een belangrijke ontwikkeling in de screening op downsyndroom, edwardssyndroom en patausyndroom is de niet-invasieve prenatale test (NIPT). In het huidige programma vindt screening plaats door middel van de combinatietest, die aangeeft of er sprake is van een verhoogde kans op een foetus met een van deze aandoeningen. In het kader van een wetenschappelijk onderzoek kunnen vrou-

wen die een verhoogde kans hebben sinds 1 april 2014 kiezen voor NIPT, in plaats van direct een invasieve test (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) te ondergaan. Ook is er een onderzoek in voorbereiding waarbij vrouwen kunnen kiezen tussen de combinatietest of NIPT als eerste screeningstest.

De commissie adviseert NIPT in te voeren als screeningstest in plaats van de combinatietest, omdat NIPT beter presteert. NIPT spoort downsyndroom vrijwel altijd op en geeft veel minder vaak ten onterechte aan dat een foetus mogelijk aangedaan is. Ook voor edwardssyndroom en patausyndroom presteert NIPT beter dan de combinatietest. De betere prestaties van NIPT maken dat er minder vaak invasief vervolgonderzoek nodig is. Een ander voordeel is dat NIPT niet aan een specifiek moment in de zwangerschap is gebonden.

In het maatschappelijk debat wordt soms naar voren gebracht dat de invoering van NIPT de acceptatie van downsyndroom zou verminderen. De commissie is voor de invoering van de test, omdat het doel van de screening niet is om geboorte van kinderen met een aandoening te voorkomen, maar om zwangere vrouwen (en hun partners) reproductieve handelingsopties te bieden. De keuze om al dan niet aan screening deel te nemen en de beslissing wat te doen met de uitslag vindt de commissie een persoonlijke keuze die zwangere vrouwen voor zichzelf moeten maken. De commissie vindt goede voorzieningen voor mensen met een beperking een voorwaarde voor prenatale screening op afwijkingen, zodat aanstaande ouders ook daadwerkelijk de keuze hebben om een kind met een beperking groot te brengen.

Vooralsnog zou NIPT alleen moeten screenen op downsyndroom, edwardssyndroom en patausyndroom. In de toekomst kunnen ook andere genetische aandoeningen met de test opgespoord worden.

Screening op structurele afwijkingen met echoscopie (SEO)

Onderzoek wijst uit dat veel van de zeer ernstige afwijkingen die nu worden ontdekt bij de '20-wekenecho' al aan het einde van het eerste trimester van de zwangerschap op te sporen zouden zijn. Voordeel van een vroege echo is dat er meer tijd is voor vervolgdagnostiek en voor een beslissing over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap. Nadeel is dat een extra echo leidt tot hogere kosten. Als er veel onterechte of onduidelijke bevindingen zijn, kan een vroege echo bovendien leiden tot meer ongerustheid in plaats van tot meer handelingsopties. Vooralsnog zijn de resultaten van wetenschappelijk onderzoek veelbelovend,

maar is toch onvoldoende duidelijk wat precies de opbrengst van de vroege echo is en hoe de voordelen zich verhouden tot de nadelen. Daarom adviseert de commissie een landelijk wetenschappelijk onderzoek te doen naar opname in het programma van een echo vanaf 12 tot 14 weken zwangerschap. Dat houdt in dat zwangere vrouwen kunnen kiezen voor een dergelijke vroege echo in het kader van een onderzoek waarbij wordt gekeken hoeveel aandoeningen kunnen worden opgespoord, hoeveel daarvan vals alarm blijken te zijn, hoe lang het duurt voor er duidelijkheid is voor de zwangere vrouw en hoe zwangere vrouwen een vroeg echoscopisch onderzoek ervaren.

Het huidige echoscopische onderzoek in het tweede trimester (de 20-weeken echo) moet volgens de commissie blijven bestaan, omdat aan het einde van het eerste trimester niet alle structurele afwijkingen al te zien zijn. Bij deze screening zou beter dan nu het geval is geregistreerd moeten worden wat precies de opbrengst is. De commissie pleit ervoor om dit SEO vanaf 18 weken en uiterlijk met 20 weken uit te voeren, zodat er voldoende tijd is voor vervolgdagnostiek binnen de termijn van wettelijk toegestane zwangerschapsafbreking.

Selectie en behandeling van risicogroepen nog niet mogelijk

Op dit moment ziet de commissie geen aanleiding om binnen het programma gebruik te maken van risicostratificatie door vrouwen met een hoog risico op een bepaalde complicatie te selecteren en een preventieve behandeling aan te bieden. Vooralsnog is de wetenschappelijke kennis over de effectiviteit te beperkt. Wel loopt er allerlei onderzoek op dit terrein. Mogelijk kan in de toekomst wel screening en behandeling plaatsvinden van vrouwen met een hoog risico op pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging), foetale groeibeperking, spontane vroeggeboorte en zwangerschapsdiabetes. Op dit moment bestaat er al wel bewijs dat inname van voldoende calcium de incidentie van pre-eclampsie kan verminderen. Veel vrouwen halen de aanbevolen hoeveelheid van 1.000 mg per dag niet. Daarom beveelt de commissie aan dat bij het eerste verloskundige consult het al bestaande voedingsadvies over calcium ter sprake komt, naast de andere preventieve adviezen.

Meer aandacht voor counseling

Goede counseling is van belang om ervoor te zorgen dat zwangere vrouwen vrijwillig en goed geïnformeerd kunnen kiezen om al dan niet deel te nemen aan prenatale screening. De huidige praktijk van counselen is voor verbetering vatbaar, vindt de commissie. Zo wordt er niet altijd voldoende tijd voor genomen, is de

counseling niet altijd afgestemd op de behoefte van de zwangere vrouw en haar partner en krijgt een deel van de zwangere vrouwen onvoldoende ondersteuning bij de beslissing.

De commissie vindt dat zorgverleners niet eerst toestemming hoeven te vragen om informatie te mogen verstrekken, omdat informatie noodzakelijk is om een keuze te maken om al dan niet deel te nemen. Ook zou de informatieverstrekking moeten worden losgekoppeld van de counseling. In het counselingsgesprek kan de zorgverlener dan nagaan of de zwangere vrouw de informatie heeft begrepen en desgewenst ondersteuning bieden bij de beslissing. Ten slotte beveelt de commissie aan om de screening als een samenhangend geheel te presenteren en niet als losse onderdelen.

Het voorkeursprogramma

De commissie vindt het van belang dat de toegankelijkheid van het programma gewaarborgd is. In het huidige programma betalen zwangere vrouwen de screening op downsyndroom zelf, wat voor bepaalde groepen een belemmering blijkt te zijn. Verder adviseert de commissie de naam van de screening op downsyndroom te veranderen in screening op chromosomale afwijkingen. Dat is een betere weergave van de inhoud van de screening.

Het programma dat de voorkeur van de commissie heeft ziet er als volgt uit.

- 1 Screening op chromosomale afwijkingen, vooralsnog beperkt tot downsyndroom, edwardsyndroom en patausyndroom, met NIPT vanaf tien weken zwangerschap. Als er een afwijkende uitslag is moet om zekerheid te krijgen vervolgonderzoek plaatsvinden in de vorm van een vlokkentest of vruchtwaterpunctie.
- 2 Een echo om structurele afwijkingen op te sporen vanaf 12 tot 14 weken zwangerschap in het kader van een landelijk wetenschappelijk onderzoek.
- 3 Een echo om structurele afwijkingen op te sporen vanaf 18 tot 20 weken zwangerschap. De opbrengst van deze echo moet beter worden gemonitord.

Dit programma sluit volgens de commissie het beste aan bij de laatste wetenschappelijke ontwikkelingen en biedt de meeste handelingsopties. Een mogelijk nadeel is dat de kans bestaat dat de ongerustheid bij zwangere vrouwen toeneemt, doordat er een screeningsmoment bij komt. Dat maakt het wetenschappelijke onderzoek belangrijk.

Toekomstige ontwikkelingen

Voor de nabije toekomst ziet de commissie enkele ontwikkelingen die voor de screening relevant kunnen zijn. Er zou overwogen kunnen worden om de screening met NIPT uit te breiden met andere (sub)chromosomale aandoeningen, wanneer de test daarvoor gevalideerd is. Ook verwacht de commissie dat risicostratificatie en/of preventieve behandeling van complicaties binnen vijf tot tien jaar een onderdeel van het programma kan worden.

De commissie beveelt aan prenatale screening te beschouwen als een onderdeel van een samenhangende, te realiseren keten van screening rond de zwangerschap en geboorte. Hierbij onderschrijft zij de conclusie van het eerdere advies over preconceptiezorg, dat naast prenatale en neonatale screening ook preconceptiezorg een belangrijke bijdrage kan leveren aan gezondheidswinst en reproductieve keuzes rond zwangerschap en geboorte.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Prenatal screening. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2016; publication no. 2016/19.

Technological developments make it increasingly possible to detect abnormalities in the foetus early in the pregnancy. New tests that are more reliable and lead to less invasive tests are also available. What do these developments mean for the prenatal screening programme? The Minister of Health, Welfare and Sport put this question to the Health Council, which established the prenatal screening committee for this purpose. The committee drafted a preferred programme for prenatal screening based on the present state of scientific knowledge and the (ethical) criteria for screening.

Current programme and criteria for screening

The prenatal screening programme in 2016 is divided into two main parts. The first is a test for risk factors for the pregnancy, in the form of screening for PSIE (infectious diseases and erythrocyte immunisation – antibodies against non-endogenous red blood cells) and targeted screening of rhesus-negative pregnant women. The aim of this screening is to prevent health problems in the mother and child through timely treatment.

This advice mainly focuses on the second part of the programme which covers screening for congenital abnormalities. In the first trimester, it involves screening for Down's syndrome, Edwards' syndrome and Patau's syndrome and

in the second trimester, it involves ultrasound screening for structural abnormalities. This part is intended to provide 'autonomous reproductive choices to the pregnant woman (and her partner): possibilities to decide themselves about the pregnancy. In many cases, the choice will be to carry the pregnancy to full term or terminate it. There are certain limitations within a screening programme. It must concern a serious condition and also in the future, there should not be screening for eye colour or talent, for example. The severity of the condition is not totally objective since not only the suffering of the child is considered but also the expectations and wishes of the parents. Trust in the pregnant woman and her partner is the starting point. Moreover, screening should not be performed for conditions that occur later in life to ensure that a child has an 'open future' and is not burdened with knowledge of a predisposition to a serious illness.

An important general criterion in screening is that the benefits must outweigh any harms for the participant. This means that the following criteria apply:

- it must concern a significant health problem
- screening must have meaningful outcomes (health benefit or options for action)
- there must be a reliable and valid screening method with safe-guarded quality
- participation in the screening is based on a voluntary, informed choice
- screening must make efficient use of resources (including cost effectiveness, fairness and accessibility).

Moreover, screening for congenital defects must take place as early in the pregnancy as possible, leaving sufficient time for follow-up diagnostic investigations and the choice to continue or terminate the pregnancy. The burden imposed by a possible termination increases during the pregnancy.

Screening for chromosomal abnormalities with NIPT

An important development in the screening for Down's syndrome, Edwards' syndrome and Patau's syndrome is the non-invasive prenatal test (NIPT). In the current programme, screening takes place by means of the combined test that indicates whether there is an increased risk of a foetus with one of these disorders. Since 1 April 2014, in the context of a scientific study, women who are at increased risk may opt for NIPT instead of directly undergoing an invasive test (chorionic villus sampling or amniocentesis). There is also a study under

preparation in which women can choose between the combined test or NIPT as the first screening test.

The committee advises introducing NIPT as a screening test instead of the combined test since NIPT performs better. NIPT almost always detects Down's syndrome and has a much lower false-positive rate. NIPT also performs better for Edwards' syndrome and Patau's syndrome than the combined test. NIPT's better performance means that less invasive follow-up testing is needed. Another advantage is that NIPT is not limited to a specific time frame in pregnancy.

It is sometimes argued in the public debate that the introduction of NIPT would reduce the acceptance of Down's syndrome. The committee is in favour of introducing the test because the aim of the screening is not to prevent the birth of children with a disorder but to offer meaningful reproductive choices to pregnant women (and their partners). The committee believes that the decision on whether to participate in the screening and the decision on what to do with the results is a personal one that pregnant women must make themselves. The committee believes that good facilities for people with a disability are a prerequisite for prenatal screening for abnormalities, giving prospective parents the choice of raising a child with a disability.

For the time being, NIPT should only screen for Down's syndrome, Edwards' syndrome and Patau's syndrome. In future, other genetic disorders could also be detected with the test.

Screening for structural abnormalities with ultrasound (SEO)

Research shows that many of the very serious defects that are now detected in the '20-week ultrasound' can already be detected at the end of the first trimester of the pregnancy. The advantage of an early ultrasound is that there is more time for follow-up diagnostic investigations and for a decision on whether to carry the pregnancy to full term. The disadvantage is that an additional ultrasound leads to higher costs. Moreover, if there are many false-positive or unclear findings, an early ultrasound can lead to more anxiety rather than more reproductive choices. The results of scientific research are promising but it is not yet sufficiently clear what the benefits of the early ultrasound are and how the advantages compare

with the disadvantages. Therefore, the committee recommends doing a nationwide scientific study on including an ultrasound in the programme starting at 12 to 14 weeks of pregnancy. This means that pregnant women can opt for such an early ultrasound within the context of a study that will look at how many disorders can be detected, how many findings appear to be false alarms, how long it takes before there is clarity for the pregnant woman and how pregnant women experience an early ultrasound.

According to the committee, the current ultrasound examination in the second trimester (the 20-week ultrasound) should be maintained since not all structural abnormalities can be seen at the end of the first trimester. This screening should provide better registration than at present. The committee recommends carrying out this ultrasound starting at 18 weeks and no later than 20 weeks to allow sufficient time for follow-up diagnostics within the period of lawful termination of pregnancy.

Selection and treatment of risk groups not yet possible

At present, the committee sees no reason to make use of risk stratification within the programme by selecting women with a high risk of a certain complication and offering preventive treatment. As yet scientific knowledge on the effectiveness is too limited. However, various studies in this field are currently underway. In future, screening may occur and treatment may take place for women with a high risk of pre-eclampsia (toxaemia), foetal growth retardation, spontaneous preterm birth and gestational diabetes. At this time, there is already strong evidence that intake of sufficient calcium may reduce the occurrence of pre-eclampsia. Many women do not manage the recommended intake of 1,000 mg per day. Therefore, the committee recommends discussing the already existing dietary advice on calcium, alongside the other preventive advice during the first midwife consultation.

More attention to counselling

Good counselling is important to ensure that pregnant women can decide voluntarily and are well-informed about whether to participate in prenatal screening. The committee believes that the current practice of counselling needs to be improved. For example, sufficient time is not always taken, counselling is

not always tailored to the needs of the pregnant woman and her partner and some pregnant women do not have sufficient support in the decision.

The committee believes that care providers should not have to ask for permission before giving information since information is needed to decide whether or not to participate. The information should also be separated from the counselling. During the counselling session, the care provider can determine whether the pregnant woman has understood the information and assist with the decision, if desired. Finally, the committee recommends presenting the screening as a coherent whole, not as individual parts.

The preferred programme

The committee considers it crucial that the accessibility of the programme is guaranteed. In the present programme, pregnant women pay themselves to screen for Down's syndrome, which appears to be an obstacle for certain groups. The committee also advises changing the name of the screening for Down's syndrome to screening for chromosomal abnormalities. That better reflects the content of the screening.

The programme preferred by the committee is as follows.

- 1 Screening for chromosomal abnormalities, currently limited to Down's syndrome, Edwards' syndrome and Patau's syndrome, with NIPT starting at ten weeks of pregnancy. In the event of an abnormal result, a follow-up examination in the form of chorionic villus sampling or amniocentesis is needed for greater certainty.
- 2 An ultrasound to detect structural abnormalities starting at 12 to 14 weeks of pregnancy within the context of a nationwide scientific study.
- 3 An ultrasound to detect structural abnormalities starting at 18 to 20 weeks of pregnancy. The results of this ultrasound must be monitored better.

According to the committee, this programme best reflects the latest scientific developments and offers the most options for action. A possible disadvantage is the risk of increased anxiety among pregnant women since there is an additional screening moment. That makes the scientific research important.

Future developments

For the near future, the committee sees several developments that could be relevant for the screening. Extending the screening with NIPT to other (sub)chromosomal disorders, once the test for them is validated, would be worth considering. The committee also expects that risk stratification and/or preventive treatment of complications may be part of the programme within five to ten years.

The committee recommends considering prenatal screening as part of a cohesive chain of screening to be achieved around pregnancy and birth. It endorses the conclusion of the previous advisory report on preconception care that, aside from prenatal and neonatal screening, preconception care can also make a significant contribution to the health benefits and reproductive choices concerning pregnancy and birth.

Inleiding

De prenatale screening staat volop in de maatschappelijke belangstelling. Dit komt vooral door de ontwikkeling van NIPT (de niet-invasief prenatale test), een test waarmee downsyndroom (trisomie 21), edwardssyndroom (trisomie 18), en patausyndroom (trisomie 13) kunnen worden opgespoord. De testkwaliteiten van NIPT voor het opsporen van trisomie 21 zijn beter dan die van de combinatietest, die in het huidige programma voor prenatale screening gebruikt wordt. Hierdoor zouden enerzijds meer gevallen opgespoord kunnen worden en anderzijds invasief vervolgonderzoek bij gezonde foetussen kunnen worden voorkomen.

De screening op trisomieën is echter niet het enige onderdeel van de prenatale screening waar zich ontwikkelingen voltrokken hebben. Op het gebied van echoscopie voor het opsporen van structurele afwijkingen is de technologie zo verbeterd dat het mogelijk is geworden om veel afwijkingen al vroeg in de zwangerschap op te sporen.

Ten slotte is er veel onderzoek gaande naar de mogelijkheden om zwangerschapscomplicaties te voorspellen en te voorkomen.

1.1 Adviesvraag

De minister vraagt aan de Gezondheidsraad om het gehele programma voor prenatale screening tegen het licht te houden, inclusief de ethische kaders voor de screening. De minister vraagt de raad om advies over ‘de stand van de wetenschap op het gebied van prenatale screening en de plaats die wetenschappelijke

ontwikkelingen in de totale keten zouden kunnen innemen'. Met 'prenatale screening' bedoelt de minister screening op 'erfelijke en aangeboren afwijkingen bij de foetus, specifiek trisomieën, neurale buisdefecten en structurele afwijkingen, maar ook screening op foetomaternale risicofactoren en infectieziekten'. De minister stelt de volgende specifieke vragen:

- 1 Hoe kan het prenatale screeningsprogramma op erfelijke en aangeboren afwijkingen het beste worden ingericht gezien de recente (en voorziene) wetenschappelijke ontwikkelingen?
 - a Welke elementen uit de huidige ethische kaders voor prenatale screeningsprogramma voldoen dan nog en welke elementen behoeven dan aanpassing?
 - b Welk testaanbod bereikt het beste de doelstellingen van de screening binnen de gestelde kaders?
 - c Hoe moet de counseling van de zwangere vrouw en haar partner worden ingericht?
 - d Hoe past dit screeningsprogramma in de context van andere (mogelijke) screeningsprogramma's rond de zwangerschap, in het bijzonder de preconceptionele en neonatale screening?
- 2 Hoe verhoudt het in vraag 1 geschetste ideale screeningsprogramma voor de toekomst zich tot het huidige programma voor prenatale screening? Welke veranderingen aan het programma zijn wenselijk en mogelijk en op welke termijn?

1.2 Aanpak en leeswijzer

Voor het beantwoorden van deze vragen is de Commissie Prenatale screening ingesteld. De commissie heeft voor het achtergronddocument over NIPT prof. ir. J.R. Vermeesch, hoogleraar moleculaire cytogenetica en genoomonderzoek aan de Katholieke Universiteit Leuven, geraadpleegd als externe expert. Het conceptadvies is getoetst in de Beraadsgroep Gezondheidszorg en de Beraadsgroep Volksgezondheid en de vaste commissie Ethiek en Recht is geconsulteerd. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies aangeboden aan de minister van VWS.

In dit advies ligt de nadruk op de screening op erfelijke en aangeboren afwijkingen, omdat de meest vergaande ontwikkelingen zich op dit vlak afspelen. In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie de ethische (en juridische) aspecten van de prenatale screening. In de hoofdstukken 3 en 4 gaat de commissie in op de wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van de prenatale screening op

erfelijke en aangeboren afwijkingen: NIPT en (structurele) echoscopie. In hoofdstuk 5 worden de wetenschappelijke ontwikkelingen met betrekking tot risicostratificatie besproken. Vervolgens gaat de commissie in hoofdstuk 6 in op de counseling rondom prenatale screening. Ten slotte schetst de commissie hoe een verbeterd screeningsprogramma eruit zou kunnen zien (hoofdstuk 7) en hoe prenatale screening zou passen in de context van een samenhangende screeningsketen, waarin ook preconceptionele en neonatale screening een plaats hebben (hoofdstuk 8).

Dit advies bestaat naast dit document uit een aantal achtergronddocumenten waarin een uitgebreidere weergave van de data en de wetenschappelijke onderbouwing te vinden is. Dit betreft de volgende onderwerpen: NIPT, echoscopie, risicostratificatie en counseling. Ook is er een achtergronddocument over de juridische aspecten van prenatale screening. Tot slot beschrijft de commissie in een bijlage enkele alternatieve programma's voor prenatale screening, met de redenen waarom er niet voor deze alternatieven gekozen is.

Normatieve aspecten van prenatale screening

In dit hoofdstuk gaat de commissie in op de eerste subvraag van de minister: welke elementen uit de huidige ethische kaders voor een prenataal screeningsprogramma voldoen nog en welke elementen behoeven aanpassing? Aan bod komen de doelen van prenatale screening en de ethische uitgangspunten waarop deze gebaseerd zijn, de algemene criteria voor screening en de uitdagingen die ontstaan als gevolg van de (te verwachten) ontwikkelingen. De bestaande ethische kaders, die eerder door de Gezondheidsraad zijn ontwikkeld, zijn van toepassing.¹⁻⁴ Op enkele punten is volgens de commissie aanscherping of specificatie gewenst.

Dit hoofdstuk beschrijft een algemeen kader voor elke vorm van prenatale screening, onafhankelijk van technische beperkingen en mogelijkheden, gebaseerd op de internationale literatuur.

De juridische aspecten zijn uitgewerkt in een achtergronddocument bij dit advies.⁵ De commissie gaat ervan uit dat het aanbod van prenatale screening wordt gekwalificeerd als bevolkingsonderzoek. Daarop zijn de eisen van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) van toepassing. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) regelt de relatie tussen de (verloskundig) zorgverlener en de zwangere vrouw. Juridisch gezien gaat de zwangere vrouw een behandelovereenkomst aan met de (verloskundig) zorgverlener (7:446 Burgerlijk Wetboek (BW)). De Wet afbreking zwangerschap (WAZ) formuleert de voorwaarden waaronder een arts de zwangerschap op verzoek van de vrouw mag afbreken. De termijn daarvoor is op grond van artikel 82a van het Wetboek

van Strafrecht begrensd door de levensvatbaarheid van de foetus. Het beslisrecht over de zwangerschap ligt primair bij de zwangere vrouw. In de praktijk nemen de meeste zwangere vrouwen beslissingen in overleg met hun partner, daarom wordt er in dit advies veelal gesproken over de zwangere vrouw en haar partner.

2.1 De doelen van prenatale screening

Het huidige programma van prenatale screening bestaat uit twee onderdelen die (deels) verschillende doelen dienen. Screening op risicofactoren (kortweg risicostratificatie) dient het klassieke doel van bevolkingsonderzoek, namelijk gezondheidswinst voor de zwangere vrouw en het (toekomstig) kind. Het andere deel van de screening is gericht op het opsporen van aangeboren afwijkingen waarvoor vaak geen of beperkte behandelmogelijkheden bestaan. Het doel is het bieden van zinvolle handelingsopties voor de zwangere vrouw (en haar partner) en daarmee het bevorderen van reproductieve autonomie (zeggenschap over de eigen voortplanting).^{1-3,6,7} Als uit de screening blijkt dat hun ongeboren kind een aangeboren afwijking heeft, kunnen zij zich voorbereiden op de komst van dit kind of kunnen zij overwegen de zwangerschap af te breken. Indien de zwangerschap wordt voortgezet kan het zowel gaan om emotionele voorbereiding als om aanpassingen in de zorg rond de geboorte om het kind een betere start te geven. Het gaat om ‘gekwalificeerde’ reproductieve autonomie, omdat niet alle keuzes mogelijk gemaakt worden door de screening. Een overheidsprogramma is gericht op een maatschappelijk herkenbaar gezondheidsprobleem.

Het doel van prenatale screening op aangeboren afwijkingen is niet het voorkomen van de geboorte van kinderen met een ernstige aandoening om zo kosten in de gezondheidszorg terug te dringen.¹ Om de redenen waarom dat een problematisch doel zou zijn, gaat de commissie in de volgende paragraaf verder in.

Screening op risicofactoren voor de zwangerschap

Op dit moment bestaat de screening op risicofactoren uit een screening op infectieziekten en erythrocytenimmunisatie (PSIE) aan het einde van het eerste trimester⁸ en een gerichte screening bij rhesus-negatieve zwangere vrouwen in het derde trimester. Het doel is hier gezondheidsproblemen bij moeder en kind te voorkomen door tijdige behandeling. Deze screening is niet vergunningplichtig op grond van de WBO. Het screeningsaanbod moet wel aan (ethische) criteria voor screening voldoen.²

Screening op aangeboren afwijkingen

Op dit moment zijn er twee screeningsprogramma's op aangeboren afwijkingen: de zogenoemde screening op downsyndroom⁹ in het eerste trimester (week 11-13), gericht op trisomie 21, 18 en 13 (de combinatietest), en het structureel echoscopisch onderzoek (SEO), gericht op structurele afwijkingen in de foetus, in het bijzonder neurale buisdefecten (open ruggetje en anencephalie)¹⁰ in het tweede trimester (week 18-22). Bij het SEO worden in de praktijk ook andere aangeboren afwijkingen opgespoord die gevolgen hebben voor de verdere zwangerschapszorg, de plaats van bevalling en behandeling na de geboorte.

Voor screening op aandoeningen die niet te voorkomen of te behandelen zijn, is een vergunning vereist op grond van de WBO (art. 2 lid 1 art. 3 lid 1). Een vergunning kan slechts worden verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven (art 7 lid 3 WBO). Deze bijzondere omstandigheid wordt voor prenatale screening op aangeboren afwijkingen gevonden in het feit dat een ongunstige uitkomst de deelnemers weliswaar geen behandelings-, maar wel handelingsmogelijkheden verschaft, namelijk de keuze tussen zwangerschapsafbreking of voorbereiding op de komst van een ziek of gehandicapt kind. Wanneer er bewezen mogelijkheden komen om gezondheidswinst te boeken voor bepaalde aangeboren afwijkingen, bijvoorbeeld door foetale therapie of andere interventies, kan gezondheidswinst voor het toekomstige kind ook het doel van de screening op aangeboren afwijkingen worden.

2.2 Zwangerschapsafbreking na screening als keuzemogelijkheid

Er is maatschappelijke discussie over screening op aangeboren afwijkingen, omdat zwangerschapsafbreking een belangrijke handelingsoptie is die door de screening gecreëerd wordt. Volgens de internationale (en Nederlandse) consensus heeft de zich ontwikkelende foetus een relatieve en toenemende beschermwaardigheid.¹⁻³ Daarom is er voor zwangerschapsafbreking een rechtvaardiging noodzakelijk. De relatieve beschermwaardigheid betekent dat er andere overwegingen kunnen zijn die meer gewicht in de schaal leggen dan de beschermwaardigheid van de foetus. Dit is een morele afweging die primair de zwangere vrouw toebehoort. Juridisch gezien moet er sprake zijn van een 'noodsituatie' bij de zwangere vrouw, waarbij zwangerschapsafbreking niet te voorkomen is (art 5. Wet afbreking zwangerschap, WAZ).¹ Wat een noodsituatie is, is gezien de morele lading van de zwangerschapsafbreking een persoonlijke keuze van de zwangere vrouw, een beslissing die de zwangere vrouw meestal in samenspraak met haar partner neemt.¹¹

Na het ontdekken van een afwijking is zwangerschapsafbreking een keuze die veel paren als zeer belastend ervaren; het gaat immers om gewenste zwangerschappen. Sommigen stellen dat de ‘noodsituatie’ tot stand gebracht is door de screening die de afwijking opgespoord heeft en dat het daarmee niet verantwoord is om de screening aan te bieden. De vorige Commissie prenatale screening heeft deze stelling weerlegd: “Als zwangerschapsafbreking een aanvaardbare handelingsoptie kan zijn in een door de betrokkenen zelf als zodanig beoordeelde noodsituatie, is het ook aanvaardbaar hun de informatie te verschaffen op grond waarvan ze tot die keuze kunnen komen. Besluiten zij de zwangerschap af te breken dan is de screeningsuitkomst de te respecteren reden van dat besluit, niet de te betreuren oorzaak.”¹

2.3 Screening op aangeboren afwijkingen en discriminatie

Volgens vertegenwoordigers van de zogenoemde *disability rights critique* is abortus van kinderen met een aandoening (selectieve abortus) een praktijk die berust op een discriminerend waardeoordeel over mensen met een dergelijke aandoening. Deze kritiek is weinig overtuigend gezien de motieven waarmee aanstaande ouders besluiten tot afbreking van de gewenste zwangerschap. Zij doen dit omdat ze hun kind de last van een ernstig gehandicapt bestaan willen besparen, of omdat ze menen dat ze niet goed in staat zijn een gehandicapt kind op te vangen. Daarmee zeggen ze niet dat het leven van mensen met bepaalde handicaps minder waard zou zijn, of dat het beter zou zijn dat zulke mensen er niet waren.¹²

De kritiek betreft echter niet alleen de beslissing van individuele zwangere vrouwen en hun partners, maar vooral ook de beschikbaarheid van de screening, die zou uitdrukken dat mensen met de aandoeningen waarom het gaat minder welkom zijn in de samenleving. De Gezondheidsraad en screeningsinstanties in het buitenland hebben altijd betoogd dat deze kritiek niet opgaat zolang de screening niet wordt aangeboden met als oogmerk het aantal geboorten van kinderen met een bepaalde aandoening te voorkomen (zie 2.1). Zoals onderstreept door onder anderen de Britse geneticus Clarke moet uit de uitvoering van het programma dan wel blijken dat het bevorderen van keuzemogelijkheden voor de betrokkenen het werkelijke doel van de screening is.¹³ Dit kan uit diverse aspecten blijken: hoe de screening wordt gepresenteerd (als keuze waarover moet worden nagedacht en niet als een routinetest), hoe de uitslag aan de zwangere vrouw wordt gerapporteerd, de verrichte inspanningen om deelnemers in staat te stellen een eigen en weloverwogen keuze te maken en de bij evaluatie van het programma gehanteerde succesmaat (de mate waarin de screening vrouwen of paren

in staat heeft gesteld een eigen en goed geïnformeerde keuze te maken en niet het aantal voorkomen geboorten van kinderen met een afwijking).

De *disability rights critique* valt kortom alleen te pareren als de screening in de praktijk beantwoordt aan het doel om zinvolle reproductieve keuzes te verschaffen aan de betrokkenen.¹² Dit veronderstelt ook dat goede zorg voor mensen met aangeboren aandoeningen en verstandelijke handicaps gewaarborgd is. Als dat niet het geval is, valt moeilijk vol te houden dat voor de zwangere vrouw en haar partner sprake is van een reële keuze tussen afbreken of uitdragen van de zwangerschap.

Ten slotte wordt de aanduiding van de huidige eerstetrimesterscreening als ‘screening op downsyndroom’,⁹ door ouders van mensen met die aandoening soms als pijnlijk ervaren. Ondanks het formele doel van de screening klinkt dat toch alsof hun kind er niet had mogen zijn.¹⁴ Voor de commissie is dit een extra reden om ervoor te pleiten de naam van de screening te veranderen in het ook juistere ‘screening op chromosomale afwijkingen’.

De recente maatschappelijke kritiek op prenatale screening richt zich in het bijzonder op de screening op downsyndroom en niet op het SEO. Dit is in zoverre opmerkelijk, dat de screenings hetzelfde doel nastreven.

2.4 Afbakening van het screeningsaanbod

De toenemende technische mogelijkheden maken de vraag waarop gescreend mag worden opnieuw actueel. Om iedere suggestie van discriminatie te voorkomen, wordt soms voorgesteld om geheel open te laten waarop gescreend mag worden, met klinische onzekerheden als enige beperking.¹⁵ Hierbij gaat het doorgaans echter over een openmarktsituatie, waarbij individuele stellen zelf de kosten dragen voor dergelijke keuzes.^{16,17}

In een publiek of collectief aangeboden screeningsprogramma ligt dit anders. Daar is screening altijd gericht op een gezondheidsprobleem en is een ongelimiteerd aanbod niet verdedigbaar uit oogpunt van doelmatigheid. Zoals gezegd, definieert de commissie daarom het doel van screening op aangeboren afwijkingen als het bevorderen van *gekwalficeerde* reproductieve autonomie. In lijn met eerdere advisering van de Gezondheidsraad en de ethische literatuur volgt hierop de volgende invulling.^{1-3,6,16} Het gaat binnen een door de overheid aangeboden of gefaciliteerd programma niet om reproductieve autonomie als zodanig, maar om reproductieve keuzes met het oog op een mogelijk ernstig gezondheidsprobleem bij het kind.

Een ernstig gezondheidsprobleem

Normaliter is een screening die landelijk wordt aangeboden of die in het nationaal programma bevolkingsonderzoek is opgenomen, gericht op ernstige aandoeningen.^{2,4,18} Dat betekent dat variaties in vorm die functieneutraal zijn (zoals oogkleur en talent) niet in aanmerking komen voor screening.

De uitersten van het spectrum van ernst zijn redelijk eenvoudig te bepalen en staan niet ter discussie. De vraag is echter hoe er omgegaan moet worden met het grijze gebied tussen de zeer ernstige afwijkingen en de functieneutrale variaties. De commissie kiest ervoor geen uitspraak te doen over de ernst van specifieke afwijkingen: zij stelt geen lijst op van aandoeningen waarop gescreend mag worden. De ernst van een afwijking is slechts deels te objectiveren: het gaat niet alleen om het lijden van het kind maar ook om de ervaren belasting en verwachte draagkracht van de ouders. Bovendien gaat het, zoals gezegd, bij prenatale screening om gewenste zwangerschappen. Daarom gaat de commissie uit van vertrouwen in de zwangere vrouw (en haar partner) en haar zorgverleners, waarbij goede counseling een belangrijke rol speelt. Zwangerschappen worden niet zomaar afgebroken, ook niet wanneer er afwijkingen geconstateerd zijn.^{19,20} Voor een overheidsaanbod vindt de commissie wel dat er sprake moet zijn van een maatschappelijk herkenbaar gezondheidsprobleem.

Belangen van het toekomstige kind

Wanneer meer afwijkingen opgespoord kunnen worden in de toekomst, inclusief *late onset* aandoeningen, ontstaat er een andere beperking aan de screening: het niet schaden van de belangen van het toekomstige kind. Het gaat dan om het voorkomen van belasting of schade voor een kind, dat geboren wordt nadat er van alles bekend is geworden door prenatale screening. Het gaat hierbij enerzijds om de psychosociale impact op het welzijn van het kind en anderzijds om informatiele privacy, ofwel het 'recht op een open toekomst'. Deze schade komt alleen tot uiting wanneer zwangerschappen uitgedragen worden na een afwijkende bevinding. In de prenatale diagnostiek bij echtparen die door zo'n ziekte zijn aangedaan wordt aan een test voor bijvoorbeeld de ziekte van Huntington de voorwaarde van een intentie tot zwangerschapsafbreking verbonden.²¹ Een dergelijke voorwaarde past echter niet in een screeningsprogramma gericht op het vergroten van reproductieve handelingsopties. Dit betekent dat er bij een programma van prenatale screening niet gescreend moet worden op aandoeningen die pas later in het leven optreden.

2.5 Criteria voor screening

Prenatale screening is een vorm van screening en daarmee een aanbod aan mensen zonder klachten of symptomen om ziekte of risicofactoren op te sporen. Hiervoor heeft de Gezondheidsraad een aantal ethische criteria geformuleerd, die zijn gebaseerd op de klassieke criteria van Wilson en Jungner.^{2,4,18} Deze criteria vormen een deel van de afbakening van het screeningsaanbod. Screening moet nut hebben: de voordelen voor de deelnemers wegen duidelijk op tegen de altijd aanwezige nadelen.^{2,4}

Dit wordt geoperationaliseerd in de volgende criteria:

- het moet gaan om een belangrijk gezondheidsprobleem
- de screening moet zinvolle uitkomsten hebben in verband met het probleem waarop het onderzoek gericht is (gezondheidswinst of handelingsopties)
- er moet een betrouwbare en valide screeningsmethode voorhanden zijn met een gewaarborgde kwaliteit
- deelname aan screening is gebaseerd op geïnformeerde, vrijwillige keuze
- de screening moet doelmatig gebruikmaken van middelen (hieronder vallen kosteneffectiviteit, rechtvaardigheid en toegankelijkheid).²

Deze algemene criteria moeten worden toegepast op de specifieke context van prenatale screening. Uit het doel van de screening en de eis dat sprake moet zijn van een gunstige balans van voor- en nadelen voor de deelnemers vloeit onder meer voort dat de screening idealiter zo vroeg tijdens de zwangerschap plaats vindt, dat er ruimschoots tijd is voor vervolgdagnostiek, dat de zwangere vrouw (en haar partner) voldoende bedenktijd hebben vóór het bereiken van de abortusgrens bij 24 weken en een eventuele afbreking zo min mogelijk psychische belasting met zich meebrengt.

2.5.1 Een belangrijk gezondheidsprobleem

Zoals beschreven is het doel van de prenatale screening op aangeboren afwijkingen het bieden van zinvolle reproductieve handelingsopties. Daarbij geldt dat het gaat om keuzemogelijkheden die betrekking hebben op maatschappelijk herkenbare gezondheidsproblemen.¹⁻³ Ook de screening op risicofactoren voor de zwangerschap, moet gericht zijn op een belangrijk gezondheidsprobleem.

2.5.2 *De screening heeft zinvolle uitkomsten*

Of een aanbod van een screening op risicofactoren voor de zwangerschap zinvol is, hangt af van de hoeveelheid bewezen gezondheidswinst die bereikt kan worden door monitoring of interventie volgend op de vroege detectie van (risico's op) problemen in de zwangerschap. Hierbij speelt ook de belasting van de zwangere vrouw een belangrijke rol. Wanneer er veel gezondheidswinst geboekt kan worden met lage belasting voor de zwangere vrouw, komt een screening eerder in aanmerking om aangeboden te worden, dan wanneer er beperkte (of onzekere) winst geboekt kan worden met een zware belasting voor de zwangere vrouw.

De screening op aangeboren afwijkingen moet zinvolle reproductieve handelingsopties opleveren. Wanneer de hoeveelheid informatie zo groot is dat deze voor de zwangere vrouw (en haar partner) niet te overzien is, kan de reproductieve autonomie juist ondermijnd worden.^{7,22} Daarnaast is het haast onmogelijk om zinvolle keuzes te maken als de uitkomsten onduidelijk zijn. Dit kan het gevolg zijn van bevindingen die een onduidelijke prognose hebben voor de gezondheid van het toekomstige kind. Ook zijn veel afwijkingen variabel in de effecten die zij hebben op de gezondheid van het kind. Dit hoeft geen belemmering te zijn voor het aanbieden van prenatale screening, maar het maakt de informatievoorziening en counseling uitdagender.

2.5.3 *Een betrouwbare en valide screeningsmethode met een gewaarborgde kwaliteit*

Een betrouwbare en valide screeningsmethode is essentieel voor het aanbieden van een goed screeningsprogramma. Er is een wezenlijk verschil tussen een test die wordt gebruikt voor een klinische diagnose en een screeningsmethode. Bij een klinische diagnose zijn klachten, een belaste familieanamnese, of een andere medische indicatie de reden om onderzoek te starten en is de kans dat er sprake is van een afwijking of ziekte relatief groot. Wanneer een test plaatsvindt in de screeningscontext zijn er geen klachten of andere indicaties en is de kans op een afwijking of ziekte klein. Dan is de kwaliteit van de test zeer belangrijk: de sensitiviteit (of detectiegraad) en specificiteit (aandeel terecht-negatieve uitslagen) moeten hoog zijn, zodat ook de positief voorspellende waarde acceptabel is. De commissie licht dit in hoofdstuk 3 toe met een rekenvoorbeeld.

Behalve testkenmerken spelen ook mogelijke nevenbevindingen een rol bij het wegen van de kwaliteit van de screeningsmethode. Met nevenbevindingen

bedoelt de commissie bevindingen waarop de screening niet gericht was die bij het onderzoek naar voren komen.²³ Eventuele nevenbevindingen kunnen bestaan uit onduidelijke bevindingen (die ook tijdelijk van aard kunnen zijn) maar ook eventuele klinisch relevante bevindingen bij de zwangere vrouw of de foetus. Nevenbevindingen kunnen acceptabel zijn als de voordelen van het onderzoek ruim opwegen tegen de kans op dergelijke nevenbevindingen en de nadelen die zij met zich meebrengen.¹⁻⁴

Of de testkwaliteit voldoende is, hangt verder af van de voordelen die de test aan de deelnemers biedt. Soms is een test met nevenbevindingen de enig mogelijke voor het opsporen van bepaalde afwijkingen. Dan moeten de voordelen van het identificeren van de afwijkingen afgewogen worden tegen de nadelen van de onvermijdelijk optredende nevenbevindingen.²⁴

Om de kwaliteit van de screening te waarborgen moet het screeningsprogramma zorgvuldig worden opgezet, continu worden gemonitord en regelmatig worden geëvalueerd.

2.5.4 *Geïnformeerde, vrijwillige keuze*

Een noodzakelijke voorwaarde voor elke screening is de geïnformeerde, vrijwillige keuze van de deelnemers. Dit moet worden gewaarborgd door goede informatievoorziening en counseling, zowel voor de deelname aan de screening als tijdens en na de screening. Het principe van geïnformeerde toestemming is een kernbepaling uit de WGBO, bestaand uit een informatieplicht (art 7:448 BW) en een toestemmingsvereiste (art. 7:450 BW).

Bij prenatale screening op aangeboren afwijkingen is geïnformeerde, vrijwillige keuze van het grootste belang. Als deze niet plaatsvindt, wordt het doel van de screening (gekwalficeerde reproductieve handelingsopties) niet bereikt, en dan valt de morele rechtvaardiging voor het screeningsaanbod weg. Dit betekent onder andere dat directiviteit in beginsel niet aanvaardbaar is.

Bij prenatale screening gericht op gezondheidswinst voor (moeder en) kind, daarentegen, kan volgens de commissie een zekere mate van directiviteit wel moreel gerechtvaardigd zijn, omdat het meedoen aan de screening gezondheidswinst op kan leveren voor de ongeborene.²⁵ Een dergelijke directiviteit moet proportioneel zijn: screening (eventueel) gevolgd door behandeling die kan leiden tot grote gezondheidswinst voor de moeder en/of het kind met een lage belasting voor de zwangere vrouw, mag directiever aangeboden worden dan screening met beperktere of onzekerder gezondheidswinst.

2.5.5 Doelmatigheid, (kosten)effectiviteit en toegankelijkheid

De doelmatigheid van prenatale screening op aangeboren afwijkingen is lastig te bepalen, omdat de waarde van reproductieve handelingsopties niet kan worden uitgedrukt in uitkomstmaten die gezondheidswinst weergeven, zoals QALY's (*quality-adjusted life year*, een extra levensjaar in goede gezondheid). Het is wel mogelijk om de kosten en de kwaliteit van verschillende tests met elkaar te vergelijken. Daarbij zijn er echter belangrijke onzekerheden, zoals de ontwikkeling van de kosten van bijvoorbeeld de gebruikte tests en het aantal deelnemers aan de screening. Ook het zorgstelsel en de financieringsopzet zijn van grote invloed op de doelmatigheid van de screening. Daarom zijn buitenlandse analyses van beperkte waarde voor de Nederlandse situatie.

Met het oog op rechtvaardigheid is gelijke toegang tot screeningsprogramma's voor alle deelnemers belangrijk. Hiervan is bij de prenatale screening nu geen sprake. Op dit moment betalen zwangere vrouwen wel voor de screening op downsyndroom maar niet voor het SEO. Sommigen stellen dat een financiële drempel de keuze voor screening meer overwogen maakt. De commissie vindt het opwerpen van een financiële drempel problematisch, onder andere omdat de zwaarte ervan inkomensafhankelijk is. Voor de een is 165 euro – de bijdrage aan de combinatietest – een fors bedrag, voor de ander niet. Uit onderzoek blijkt dat voor sommige zwangere vrouwen de kosten van de combinatietest een (te) hoge drempel vormen.^{26 27} Het bevorderen van weloverwogen keuzes kan ook op een andere manier in de screening worden ingebouwd dan via een financiële bijdrage, namelijk door goede informatie en counseling. Bovendien kan de eigen bijdrage zo geïnterpreteerd worden dat de screening kennelijk niet belangrijk is; de financiële drempel voor de screening op downsyndroom blijkt door sommige zwangere vrouwen (en hun partners) ook zo te worden geïnterpreteerd.²⁶

Voor de commissie is het waarborgen van een toegankelijk programma een essentieel onderdeel van een ethisch verantwoord aanbod van prenatale screening. Bovendien is het inconsequent om wel een bijdrage te vragen voor deelname aan screening op downsyndroom, maar niet voor deelname aan het SEO, terwijl beide gericht zijn op het bieden van reproductieve handelingsopties.

Bij de overweging over opname van nieuwe of meer testen in het screeningsaanbod speelt ook de doelmatigheidsvraag, maar de berekening van kosten en baten bij prenatale screening vindt de commissie problematisch. Dit behoort ook niet tot haar expertise. Dat als gevolg van het aanbieden van prenatale screening afwijkende bevindingen gedaan worden en een deel van de zwangere vrouwen (en hun partner) zullen kiezen voor zwangerschapsafbreking is een feit, evenals

de kostenbesparing voor de gezondheidszorg die inherent is aan het niet geboren worden van een kind met een aandoening. Deze kostenbesparing is expliciet niet het doel van prenatale screening en wordt door de commissie onethisch geacht als argument voor of tegen een aanbod van prenatale screening.

2.6 Uitdagingen voor de prenatale screening

Bij prenatale screening en vooral bij de screening op aangeboren afwijkingen is goede informatievoorziening en counseling essentieel. De commissie ziet een drietal uitdagingen die een bedreiging vormen voor dit ethische fundament van de prenatale screening op aangeboren afwijkingen.

1 Routinisering

Met ‘routinisering’ wordt hier bedoeld dat het aanbod van prenatale screening op aangeboren afwijkingen wordt gepresenteerd als een gewoon onderdeel van de zwangerschapszorg, als gevolg waarvan de deelname als vanzelfsprekend gezien wordt door de zwangere vrouw (en haar partner). Hernieuwde zorg over routinisering is onder meer ontstaan door de goede testeigenschappen van NIPT, waardoor wellicht te gemakkelijk gedacht wordt over de test, ook in de informatievoorziening en counseling. De geïnformeerde en weloverwogen keuze komt dan onder druk te staan. Routinisering kan ontstaan vanuit de wens om de zwangerschap niet te problematiseren, door de eigenschappen van de test (zoals het feit dat bij echoscopie de foetus zichtbaar is) of de kwaliteit van de test te benadrukken.²⁸ De voorname maatregel tegen routinisering is goede counseling en een praktijk waarbij screening niet als vanzelfsprekend gepresenteerd wordt.

2 Verbreding van screening

Technologische ontwikkelingen kunnen leiden tot verbreding van de screening en daarmee de geïnformeerde toestemming onder druk zetten. Verbreding kan zowel plaatsvinden tijdens de eerste screeningstest als tijdens vervolgdagnostiek. De vergunning van het SEO is bijvoorbeeld formeel gericht op neurale buisdefecten, maar in de praktijk wordt (zoals verwacht) de structuur van de foetus in zijn geheel onderzocht met als doel om meer afwijkingen, zoals hartafwijkingen, op te sporen.²⁹ Verbreding is een onvermijdelijk gevolg van deze screeningsmethode: bij echoscopisch onderzoek is het onmogelijk om afwijkingen niet te zien. Ook bij andere vormen van screening kan verbreding plaatsvinden. Met NIPT bijvoorbeeld kan met diepere niveaus van (*next generation*) *sequencing* steeds meer gedetecteerd wor-

den. Wel kan bij genetische testen zoals NIPT gekozen worden waarnaar gekeken wordt en wat afgeschermd wordt.

De commissie is niet principieel tegen verbreding van het screeningsaanbod. Zij houdt wel vast aan de eerder gestelde afbakeningen (aanbod betrekking hebbend op een ernstig gezondheidsprobleem, waarbij een open toekomst voor het kind gewaarborgd wordt) en de hierboven besproken screeningscriteria (zie ook ^{3,22}).

3 Vermenging van doelen

Zoals eerder genoemd is voor een ethisch verantwoord screeningsaanbod de praktische uitwerking van het grootste belang.¹³ Om de doelen van screening op afwijkingen en screening op gezondheidswinst goed van elkaar te onderscheiden en de keuzes daarover weloverwogen te maken, wordt gepleit voor conceptuele (en soms praktische) scheiding van de counseling.³ Dit wordt in het bijzonder uitdagend wanneer er sprake is van vermenging van de doelen van prenatale screening binnen een test, zoals bij het SEO, waarbij soms behandelbare aandoeningen of risico's voor de zwangerschap opgespoord worden. In deze gevallen is er sprake van gezondheidswinst voor moeder en kind door het onderzoek. Dit kan ook bij andere tests een rol gaan spelen. De biochemische markers die gebruikt worden in de combinatietest tonen een correlatie met het risico voor pre-eclampsie (zie hoofdstuk 5).³⁰ Met NIPT worden met enige regelmaat placentaire mozaïeken gevonden, die geen verband houden met afwijkingen bij de foetus, maar wel vaak tot zwangerschapscomplicaties leiden (zie hoofdstuk 3). Ook zou NIPT in de toekomst mogelijk gebruikt kunnen worden voor risicostratificatie in de zwangerschap.^{31,32} Dit wijst op een mogelijke uitbreiding van de screeningsopties.²² In de literatuur wordt voorgesteld om in die situaties de beide doelen van screening binnen de counseling zo veel als mogelijk apart aan de orde te stellen.⁶

Prenatale screening op genetische afwijkingen met NIPT

Sinds 2007 kunnen zwangere vrouwen in Nederland deelnemen aan screening op trisomie 21 (downsyndroom), trisomie 18 (edwardssyndroom), en 13 (patausyndroom). Hiervoor wordt de combinatietest gebruikt, een screening waarbij de kans op een van deze aandoeningen bij de foetus berekend wordt. In dit hoofdstuk beschrijft de commissie de belangrijkste recente ontwikkeling op het gebied van screening op genetische afwijkingen bij de foetus: NIPT. Dit hoofdstuk is een korte samenvatting van de beschikbare data, uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing is te vinden in het achtergronddocument over NIPT.³³

3.1 Wat kan met NIPT worden opgespoord?

NIPT staat voor ‘de niet-invasieve prenatale test’. Met niet-invasief wordt bedoeld dat voor NIPT alleen een bloedafname bij de moeder nodig is en geen invasieve test van de baarmoeder (zoals bij de vruchtwaterpunctie en vlokken-test). NIPT maakt gebruik van kleine fragmenten DNA die aanwezig zijn in het bloedplasma van de zwangere vrouw. Een deel van dit DNA is afkomstig van de placenta.^{34,35} Dit wordt de foetale fractie genoemd. De foetale fractie bevat het hele genoom.³⁶ De omvang van de foetale fractie verschilt tussen zwangere vrouwen en neemt toe gedurende de zwangerschap. Wanneer de foetale fractie laag is, kan NIPT mislukken.³³ NIPT wordt over het algemeen vanaf 10 weken zwangerschap aangeboden, wanneer de foetale fractie meestal hoog genoeg is.

NIPT is in eerste instantie ontwikkeld als test om trisomie 21 (downsyndroom) op te sporen. NIPT is sinds 2011 in het buitenland commercieel verkrijgbaar, maar maakt, anders dan in onderzoeksverband, nog geen deel uit van buitenlandse landelijke programma's voor prenatale screening. In Nederland mag de test niet commercieel worden aangeboden, omdat aanbidding ervan onder de WBO valt en daarvoor dus een vergunning nodig is. Ook is NIPT niet in het landelijke screeningsprogramma opgenomen. Wel wordt NIPT in Nederland aangeboden in het kader van wetenschappelijk onderzoek. Zo biedt de TRIDENT-1 (Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing) studie zwangere vrouwen bij wie uit de combinatie-test een verhoogd risico blijkt op een foetus met een trisomie, de mogelijkheid NIPT te laten doen als vervolgonderzoek (in plaats van direct een invasieve test).^{37,38} Ook is er een tweede studie in voorbereiding (TRIDENT-2) voor 2017, waarbij zwangere vrouwen kunnen kiezen tussen de combinatie-test of NIPT als eerste screeningstest.³⁹

3.2 NIPT en de mogelijkheid van een discrepante uitslag

Bij NIPT is een discrepante uitslag, een fout-positief of fout-negatief resultaat, mogelijk.* Een fout-positieve NIPT betekent dat de uitslag afwijkend is, maar de foetus chromosomaal normaal is. De belangrijkste oorzaak voor een dergelijke uitslag is mosaïcisme van de placenta (*confined placental mosaicism*, CPM). CPM wordt, wanneer er een vlokkentest wordt gedaan, in 1 tot 2 procent van de zwangerschappen waargenomen.^{40,41} Het is geassocieerd met zwangerschapscomplicaties, zoals groeivertraging en sterfte in de baarmoeder en ziekte optredend rond de geboorte.^{40,42} Een andere oorzaak voor een fout-positieve NIPT is een *vanishing twin*, een tweelingzwangerschap waarbij een van de twee foetussen verloren is gegaan maar wel placentale DNA aan de foetale fractie heeft bijgedragen.^{43,44} Wanneer er bij deze foetus sprake was van een trisomie kan dat een fout-positieve uitslag veroorzaken.

Een fout-negatieve NIPT betekent dat de uitslag niet afwijkend is, maar de foetus wel een chromosomale afwijking heeft. Meestal is in deze gevallen sprake van een technisch probleem, zoals een te lage foetale fractie in het cel-vrije DNA. Soms wordt een fout-negatieve NIPT veroorzaakt door mosaïcisme waarbij de foetus is aangedaan, maar de buitenste laag van de placenta niet.^{45 46} Dit

* Er is vaak wel een biologische oorzaak voor een dergelijk resultaat, vandaar dat de commissie liever spreekt van een *discrepante* uitslag dan van een *fout*. Omwille van de leesbaarheid wordt in dit rapport toch gesproken over fout-positieven en fout-negatieven.

komt zeer zelden voor, naar schatting bij 2 procent van alle gevallen van trisomie 21.⁴⁵

Er is een verband tussen een hoog gewicht of een hoge *body mass index* (BMI) en een verhoogde kans dat NIPT geen uitslag geeft of een fout-negatieve uitslag.⁴⁷ Dit hangt samen met het feit dat de foetale fractie in het celvrije DNA bij zwangere vrouwen met een hoog gewicht of BMI verhoudingsgewijs lager is dan bij zwangere vrouwen met een normaal of laag gewicht of BMI.^{48,49}

3.3 De klinische validiteit van NIPT voor het opsporen van chromosomale afwijkingen

In deze paragraaf vat de commissie de belangrijkste resultaten samen van klinische studies en meta-analyses naar de validiteit (werkzaamheid) van NIPT voor het opsporen van verschillende numerieke chromosoomafwijkingen (zie box 1). Deze studies worden uitgebreid beschreven in het achtergrondocument over NIPT.³³ Over trisomie 21 zijn de meeste data beschikbaar, omdat het opsporen van deze afwijking de eerste klinische toepassing van NIPT was. Verschillende studies maken gebruik van verschillende NIPTs die ieder hun eigen testenschappen hebben.

Box 1: Genetische afwijkingen: begrippen

Chromosomen zijn de dragers van de erfelijke aanleg en opgebouwd uit DNA. Ieder mens heeft 46 chromosomen per cel, onder te verdelen in 23 paren: 22 paren autosomen (die voor mannen en vrouwen gelijk zijn) en 1 paar geslachtschromosomen (voor vrouwen twee X chromosomen en voor mannen een X en een Y chromosoom).

Bij de celdeling kan er iets mis gaan waardoor er een afwijking ontstaat in de chromosomen. Als er een heel chromosoom te weinig of te veel is, spreken we van een numerieke chromosomale afwijking of aneuploidie.

Subchromosomale afwijkingen (ook wel submicroscopische chromosomale afwijkingen genoemd) zijn afwijkingen van een chromosoom zelf, zoals microdeleties en microduplicaties. Hierbij ontbreekt een deel van het chromosoom of is een deel van het chromosoom te veel aanwezig. Als een kind te weinig of te veel erfelijk materiaal heeft, dan zal het een lichamelijke en/of verstandelijke beperking hebben.

Bij monogene aandoeningen is er sprake van afwijkingen op het niveau van een enkel gen in het DNA die een lichamelijke en/of verstandelijke beperking veroorzaken.

3.3.1 Trisomie 21 (downsyndroom)

De prevalentie (hoe vaak een aandoening voorkomt) van trisomie 21 bij de foetus is afhankelijk van de leeftijd van de zwangere vrouw. Snijders e.a. hebben berekend wat bij een zwangerschapsduur van twaalf weken bij vrouwen van verschillende leeftijden de prevalentie van trisomie 21 bij de foetus is.⁵⁰ Bij vrouwen van 25 jaar is dit 1 op 946, bij vrouwen van 30 jaar 1 op 626; bij vrouwen van 35 jaar 1 op 249, en bij vrouwen van 40 jaar 1 op 68.*

NIPT heeft consistent zeer goede testeigenschappen om trisomie 21 op te sporen, ook in populaties zwangere vrouwen die geen vooraf verhoogd risico, zoals een hogere leeftijd, hebben. Klinische studies naar NIPT vinden een sensitiviteit (het percentage terecht-afwijkende uitslagen onder de aangedane foetussen) die tussen de 96 en 99 procent ligt.^{33,52} Dat betekent dat 1-4 procent van de foetussen met trisomie 21 niet opgespoord worden (fout-negatieven). Bovendien ligt de specificiteit (het percentage terecht-normale uitslagen onder de niet aangedane foetussen) van NIPT rond de 99,9 procent. Dat betekent dat minder dan 0,1 procent van de chromosomaal normale foetussen een afwijkende NIPT-uitslag krijgen die wijst op trisomie 21 (fout-positieven).

De sensitiviteit van NIPT wordt vaak verward met de positief voorspellende waarde (PVW, de kans dat er bij een afwijkende uitslag daadwerkelijk sprake is van een afwijking, zie box 2). Een lagere prevalentie resulteert in een lagere PVW. De PVW van NIPT is daarom (bijvoorbeeld) voor jongere vrouwen lager dan voor oudere vrouwen. Voor trisomie 21 ligt de PVW van NIPT voor een algemene populatie zwangere vrouwen volgens de internationale literatuur rond de 80 procent.^{33,47,52} Voor de Nederlandse populatie is een PVW van 67,5 procent berekend.³⁹ Het is belangrijk om bij de counseling over NIPT uit te leggen dat de sensitiviteit van de test niet hetzelfde is als de kans dat de foetus is aangedaan bij een afwijkende NIPT-uitslag. Er bestaan rekentools om de PVW van NIPT te berekenen voor vrouwen van verschillende leeftijden.⁵³

* Het CBS houdt bij op welke leeftijd vrouwen in Nederland gemiddeld hun eerste, tweede en derde kind krijgen: in 2014 was dit respectievelijk bij 29,5 jaar, 31,8 jaar en 33,2 jaar.⁵¹ Weinig vrouwen krijgen meer dan 3 kinderen; het aantal kinderen per vrouw is gemiddeld 1,713, het aantal 4^{de} of volgende kinderen per vrouw is 0,083. Omdat het verband tussen prevalentie en leeftijd niet lineair is (de kans neemt sneller toe op hogere leeftijd) is hieruit niet exact af te leiden wat de prevalentie van downsyndroom onder Nederlandse zwangere vrouwen is. Deze cijfers geven wel een bandbreedte voor de opbrengst van een screeningsprogramma voor trisomie 21.

Box 2: Rekenvoorbeeld positief voorspellende waarde

Het is belangrijk om goed onderscheid te maken tussen de specificiteit van NIPT en de positief voorspellende waarde (PVW, *Positive Predictive Value*, *PPV*) van de test. De PVW is afhankelijk van het voorkomen (de prevalentie) van een aandoening onder de onderzochte populatie. Hoe hoger de prevalentie, des te hoger de PVW.

Een rekenvoorbeeld helpt om dit punt te verduidelijken.

Stel dat de sensitiviteit van een test 100 procent is, de specificiteit 99,9 procent, en de prevalentie van de aandoening waarop wordt gescreend 1 op 1.000.

Dat wil zeggen dat in een groep van 100.000 vrouwen gemiddeld 100 vrouwen zwanger zullen zijn van een foetus met de aandoening en ook een afwijkend screeningsresultaat zullen krijgen. 100 vrouwen die zwanger zijn van een foetus zonder de aandoening zullen echter ook een afwijkend screeningsresultaat krijgen (0,1 procent). Dat betekent dat de PVW van de test voor deze groep 50 procent is: er is 50 procent kans dat een afwijkend screeningsresultaat betekent dat de foetus daadwerkelijk de aandoening heeft.

Wanneer de prevalentie van een aandoening 9 op 1.000 is, zullen met dezelfde test gemiddeld 1.000 vrouwen een afwijkende uitslag krijgen, waarbij in 900 gevallen de foetus aangedaan is en in 100 gevallen niet. Dat betekent dat de PVW voor deze groep 90 procent is; er 90 procent kans dat een afwijkend resultaat betekent dat de foetus daadwerkelijk de aandoening heeft. De testeigenschappen zijn echter in beide voorbeelden hetzelfde.

Testeigenschappen van de combinatietest voor het opsporen van trisomie 21

De combinatietest maakt op grond van een nekpluimeting bij de foetus, de leeftijd van de zwangere vrouw en de uitkomst van twee biochemische markers in het bloed van de zwangere vrouw een schatting van de kans op een foetus met trisomie. Het internationale onderzoek van Norton e.a. rapporteert voor de combinatietest met een afkappunt van 1:270 voor een afwijkende uitslag een sensitiviteit van rond de 79 procent, een specificiteit van rond de 95 procent, en een PVW van rond de 3,5 procent voor trisomie 21 in een algemene populatie zwangere vrouwen.⁴⁷

Binnen het Nederlandse programma is het afkappunt van de combinatietest een kans van 1 op 200.* Het RIVM heeft een analyse gemaakt van de testeigenschappen van de combinatietest in de periode 2013-2015.^{33,54} Voor trisomie 21 lag de sensitiviteit van de test rond 78 procent, de specificiteit rond 93 procent en de PVW rond 6 procent. De data waarop deze getallen gebaseerd zijn hebben de beperking dat de follow-up onvolledig was en dat er sprake was van zelfrapportage. Desondanks kan geconcludeerd worden dat NIPT betere testeigenschappen heeft dan de combinatietest voor het opsporen van trisomie 21, ook in de Nederlandse situatie.

3.3.2 *Trisomie 18 en 13*

Trisomie 18 en 13 komen minder vaak voor dan trisomie 21: de prevalentie van trisomie 18 is bij vrouwen van 30 jaar oud bij een zwangerschapsduur van 9-14 weken 1 op 1.306 en die van trisomie 13 1 op 3.646.⁵⁵ Het is daarom moeilijk om op grond van de beschikbare wetenschappelijke data een precieze uitspraak te doen over de testeigenschappen van NIPT voor deze aandoeningen. Door de lage prevalentie zouden zeer grote groepen zwangere vrouwen nodig zijn om de sensitiviteit van NIPT nauwkeurig te bepalen. Daarbij lijkt het voor deze afwijkingen meer verschil te maken welke NIPT gebruikt wordt dan voor trisomie 21: de resultaten uit verschillende studies zijn minder consistent. De gevonden waarden voor sensitiviteit liggen tussen de 78-100 procent..³³ Daarentegen is de specificiteit van verschillende NIPTs ook voor trisomie 18 en 13 consistent zeer hoog: tussen 99,96 en 99,99 procent. De test geeft dus weinig ‘vals alarm’.

Voor de combinatietest geldt, net als voor NIPT, dat het moeilijk is om de sensitiviteit voor trisomie 18 en 13 te bepalen omdat deze aandoeningen zo zeldzaam zijn. De specificiteit kan daarentegen wel bepaald worden. Uit data van het RIVM blijkt dat de combinatietest voor trisomie 18 en 13 een specificiteit van ongeveer 99,0 procent heeft. De test is daarmee minder specifiek dan NIPT.

3.3.3 *Geslachtschromosomale aneuploidieën*

NIPT is minder nauwkeurig voor de detectie van geslachtschromosomale aneuploidieën dan voor trisomie 21. De gemiddelde sensitiviteit ligt rond de 90 pro-

* Voordat de TRIDENT-1 studie van start ging op 1 april 2014, kregen zwangere vrouwen met een verhoogde kans op een foetus met trisomie 21 (1 op 200 of hoger) invasief vervolgonderzoek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) aangeboden. In het kader van TRIDENT-1 hebben zij de keuze om NIPT als sequentiële screeningstest te doen. De meeste zwangere vrouwen kunnen hierdoor een vlokkentest of vruchtwaterpunctie vermijden.

cent.³³ Bij deze aneuploidieën is er een grotere kans op onduidelijke bevindingen en fout- postieve uitslagen door maternaal mosaïcisme (wanneer bij de moeder bepaalde cellen een afwijkend aantal geslachtschromosomen bevatten). Ook komt mosaïcisme bij de foetus voor. Bovendien is er lang niet altijd sprake van een gezondheidsprobleem bij het kind: vaak wordt een geslachtschromosomale afwijking pas ontdekt wanneer een kind volwassen wordt. Binnen het kader van de studies die in Nederland worden uitgevoerd (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) wordt dan ook alleen naar de autosomen gekeken.³⁷ Ook geslacht wordt niet gerapporteerd.

3.3.4 NIPT voor het opsporen van subchromosomale afwijkingen en monogene aandoeningen

NIPT kan in de toekomst als screeningstest potentieel een breed scala aan genetische afwijkingen opsporen. Door technologische ontwikkelingen wordt het mogelijk steeds breder en met een hogere resolutie naar het genoom te kijken. Hiermee zullen steeds kleinere afwijkingen aan het DNA met een grotere betrouwbaarheid opgespoord kunnen worden. Niet alleen numerieke chromosomale afwijkingen, maar ook subchromosomale afwijkingen (microdeleties en microduplicaties) en zelfs, verder in de toekomst, monogene aandoeningen.³³ Deze afwijkingen hebben vaak ernstige gevolgen voor de gezondheid en passen dan ook binnen het voorgestelde kader voor screening. Het aantal ernstige afwijkingen dat opgespoord wordt zal toenemen, maar ook het aantal bevindingen waarvan de klinische betekenis voor de foetus onduidelijk is.

Subchromosomale afwijkingen komen ieder afzonderlijk minder vaak voor dan numerieke chromosomale afwijkingen, maar de gezamenlijke prevalentie is aanzienlijk: ze komen naar schatting voor in 0,5-1,7 procent van alle zwangerschappen.⁵⁶⁻⁵⁸ Hoewel er geen principiële reden is om niet op deze aandoeningen te screenen, is gerichte screening binnen het programma voor prenatale screening nog niet aan de orde. Vanwege de zeldzaamheid van afzonderlijke afwijkingen moet de specificiteit van NIPT zeer hoog zijn om ze te detecteren met een positief voorspellende waarde die vergelijkbaar is met de PVW voor trisomieën. Sommige afwijkingen zijn zo zeldzaam dat het moeilijk of onmogelijk zal zijn om de klinische validiteit van de test te bepalen. Er zijn medio 2016 nog geen prospectieve klinische validatiestudies uitgevoerd voor subchromosomale afwijkingen. Subchromosomale afwijkingen worden echter wel als nevenbevindingen van screening op trisomieën waargenomen.

Het testen op monogene aandoeningen, waarbij een mutatie in een enkel gen voor een afwijking zorgt, zou voor bepaalde aandoeningen in principe zinvol

kunnen zijn. Het detecteren van monogene aandoeningen met NIPT stelt hogere eisen aan de techniek dan het screenen op grotere afwijkingen. Screening van een laagrisicopopulatie met NIPT is voor monogene aandoeningen nog niet mogelijk. Voor sommige aandoeningen is wel al prenatale diagnostiek met NIPT mogelijk (NIPD) in de familiale context, of bij echoafwijkingen waarbij het vermoeden op een specifieke mutatie in een specifiek gen heel hoog is.^{33,59}

3.4 Nevenbevindingen bij NIPT

Met nevenbevindingen bedoelt de commissie bevindingen waarop de screening niet gericht is (zie paragraaf 2.5.3).⁶⁰ NIPT is op dit moment alleen gericht op, en gevalideerd voor, trisomie 21, 18 en 13. De commissie beschouwt daarom alle andere bevindingen uit NIPT vooralsnog als nevenbevindingen.

Wanneer alle chromosomen gesequenced en geanalyseerd worden (*whole genome* analyse), kunnen behalve trisomie 21, 18 en 13 in de foetus (en CPM van deze chromosomen), ook afwijkingen (en CPM) van de andere autosomen worden gedetecteerd. Verder kunnen bij *whole genome* analyse soms subchromosomale afwijkingen worden waargenomen. Een deel van de nevenbevindingen zal belangrijke gevolgen hebben voor de groei en ontwikkeling van het ongeboren kind. Om te bepalen of dit het geval is bij een specifieke nevenbevinding zal meestal aanvullend genetisch onderzoek nodig zijn.

Een zeer zeldzame categorie nevenbevindingen van NIPT heeft betrekking op de moeder, zoals mosaïcisme van het maternale bloed,^{43,61} maternale chromosoomafwijkingen en (goedaardige) *copy number variations*.^{43,62} Ook bepaalde vormen van kanker bij de moeder kunnen met NIPT worden gedetecteerd.^{63,64}

Hoe binnen het bevolkingsonderzoek het beste omgegaan kan worden met nevenbevindingen bij NIPT hangt mede af van de gebruikte test. Bij een NIPT die alleen gericht is op trisomie 21, 18 en 13 is de discussie rondom nevenbevindingen eenvoudiger dan bij een NIPT waarbij het hele genoom geanalyseerd wordt. Wanneer de minister besluit om NIPT in het programma voor prenatale screening op te nemen, zal een WBO-vergunning voor het bevolkingsonderzoek verleend moeten worden. Op dat moment kan de kwaliteit van de specifieke test beoordeeld worden, evenals de manier waarop met nevenbevindingen omgegaan moet worden.

3.5 Vervolgonderzoek

NIPT is – ondanks de hoge specificiteit – geen diagnostische test, en zal dat voor chromosoomafwijkingen nooit worden. Er zal altijd een zekere hoeveelheid fout-

positieve uitslagen zijn door biologische oorzaken zoals CPM of maternale factoren. Na een afwijkend NIPT-resultaat is daarom vervolgonderzoek noodzakelijk om het resultaat te bevestigen, tenzij de zwangere vrouw ervoor kiest om zich voor te bereiden op de komst van het kind en genoeg heeft aan de informatie uit de NIPT. Het vervolgonderzoek houdt in dat na een vlokcentest of vruchtwaterpunctie prenatale genotypering gedaan wordt. Een vlokcentest wordt uitgevoerd op cellen van de placenta en is mogelijk vanaf 11 weken zwangerschap, een vruchtwaterpunctie op cellen van de foetus en is mogelijk vanaf 15,5 weken zwangerschap.

De foetale fractie van het celvrije DNA is afkomstig is van de cytotrophoblast, de buitenlaag van de placenta. Dit is een belangrijke oorzaak voor fout-positieve resultaten door CPM. De meest betrouwbare test is daarom een vruchtwaterpunctie. Dit betekent echter wel dat de zwangere vrouw lang moet wachten op vervolgonderzoek (ervan uitgaand dat NIPT vanaf een zwangerschapsduur van tien weken wordt aangeboden). Daarom zou verificatie met een vlokcentest de voorkeur verdienen. Uit recent onderzoek blijkt dat een vlokcentest vaak afdoende is om een positieve NIPT te bevestigen.^{46,65} Welk vervolgonderzoek passend is (vlokcentest of vruchtwaterpunctie), is afhankelijk van verschillende factoren, zoals de aard van de vermoede chromosomale afwijking, de termijn, de ligging van de placenta en de aan- of afwezigheid van echoafwijkingen.

3.6 Argumenten voor en tegen het invoeren van NIPT

De belangrijkste argumenten voor het aanbieden van NIPT als eerste screeningstest voor chromosomale afwijkingen in plaats van de combinatietest luiden als volgt:

- de test is sensitiever en specifiekker voor het detecteren van trisomie 21 en specifiekker voor het detecteren van trisomie 18 en 13. Daardoor zal er vergeleken met het huidige programma (combinatietest als eerste screeningstest, gevolgd door invasief vervolgonderzoek) veel minder invasief vervolgonderzoek plaatsvinden bij gezonde foetussen en zullen er minder fout-negatieve uitslagen zijn
- de test kan, in tegenstelling tot de combinatietest, ook na 14 weken zwangerschap worden gedaan
- de uitslag is makkelijker te begrijpen dan die van de combinatietest
- een NIPT zou in de toekomst gebruikt kunnen worden om een breder scala aan genetische afwijkingen te detecteren.

De commissie vermeldt volledigheidshalve dat uit recent onderzoek is gebleken dat de kans op een iatrogene miskraam (een miskraam die zonder de ingreep niet plaatsgevonden zou hebben) door invasief vervolgonderzoek lager is dan eerder gedacht, namelijk 2:1.000 voor een vlokcentest en 1:1.000 voor een vruchtwaterpunctie, of zelfs nog minder.⁶⁶

De belangrijkste argumenten tegen het aanbieden van NIPT als (enige) screeningstest voor chromosomale afwijkingen zijn:

- de test is vooralsnog duurder dan de combinatietest, uitgaande van de bijdragen die zwangere vrouwen moeten betalen. Daarbij moet aangemerkt worden dat er gewerkt wordt aan goedkopere NIPT-technologieën waardoor de prijs aanmerkelijk kan dalen
- het invoeren van de test als vervanging van de combinatietest (met bijbehorende echo) zou kunnen leiden tot een daling van het aantal ernstige structurele afwijkingen dat in het eerste trimester (bij toeval) ontdekt wordt
- bij sommige vrouwen werkt NIPT niet
- in het maatschappelijk debat wordt ter sprake gebracht er dat minder acceptatie zou kunnen komen voor mensen met downsyndroom wanneer de prenatale screening laagdrempeliger zou worden door NIPT. De commissie heeft begrip voor deze gedachtengang. Zij vindt het echter belangrijk dat zwangere vrouwen en hun partners zelf de afweging kunnen maken over wat een kind met downsyndroom voor hen betekent. Die afweging kunnen zij beter maken wanneer de screeningstest een hoge specificiteit heeft, zoals NIPT, dan wanneer een hoge kans op een fout-positieve uitslag de beslissing om al dan niet deel te nemen aan screening vertroebelt.

3.7 Aanbevelingen met betrekking tot NIPT

De commissie vindt de voordelen van het invoeren van NIPT voor screening op chromosomale afwijkingen zwaarder wegen dan de nadelen. Zij is er daarom voorstander van om NIPT vanaf 10 weken zwangerschap aan te bieden voor de screening op trisomie 21, trisomie 18 en trisomie 13 in plaats van de combinatietest. Welk vervolgonderzoek passend is (vlokcentest of vruchtwaterpunctie), moet van geval tot geval bekeken worden.

De commissie vindt het belangrijk dat bij de counseling wordt benadrukt dat een afwijkende NIPT-uitslag geen zekerheid biedt over de chromosomale status van de foetus en dat vervolgonderzoek hiervoor nodig is. Daarbij zou bij voorkeur uitgelegd moeten worden wat de positief voorspellende waarde van de test is en ook dat deze lager is in een laag-risicopopulatie. Dit is nodig om afbreken

van zwangerschappen alleen op basis van een afwijkende NIPT-uitslag te voorkomen.

Wanneer NIPT in het programma voor prenatale screening een plek krijgt, moet er een uniform beleid komen waarbij alle zwangere vrouwen dezelfde test krijgen. De commissie spreekt zich gezien de snelheid van de technologische ontwikkelingen niet uit over wie NIPT zou moeten uitvoeren en welke test precies gebruikt moet worden. Om NIPT in het programma voor bevolkingsonderzoek op te nemen zal een WBO-vergunning nodig zijn. Bij de advisering over de vergunningaanvraag kan de kwaliteit van de test beoordeeld worden en geadviseerd worden over kwaliteitsbewaking van de screening met NIPT.

Screening op structurele afwijkingen met echoscopie

Het huidige programma kent een structureel echoscopisch onderzoek (SEO) in het tweede trimester van de zwangerschap, dat ook ‘de 20-weeken echo’ genoemd wordt. Uit recent onderzoek blijkt echter dat veel structurele afwijkingen al aan het eind van het eerste trimester met echoscopisch onderzoek zijn te detecteren. In dit hoofdstuk beschrijft de commissie de belangrijkste recente ontwikkelingen op het gebied van de screening op structurele afwijkingen met echoscopie. Dit hoofdstuk is een korte samenvatting van de beschikbare data, uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing is te vinden in het achtergronddocument over echoscopie.⁶⁷

4.1 Wat kan met echoscopie worden opgespoord?

Echoscopie is een beeldvormende technologie waarmee structuren in het lichaam zichtbaar gemaakt kunnen worden. De prevalentie van aangeboren afwijkingen ligt rond de 3 procent van alle levend en doodgeboren kinderen.⁶⁸ Met behulp van echoscopie kan in ongeveer 1,5 procent van de zwangerschappen een structurele afwijking die leidt tot een gezondheidsprobleem worden opgespoord, zoals bijvoorbeeld *spina bifida* (open ruggetje), hartafwijkingen en andere afwijkingen aan organen en hersenen. Op dit moment wordt in het tweede trimester, rond de twintigste week van de zwangerschap, gescreend op structurele afwijkingen. Dit moment is een compromis en is gekozen om zo veel mogelijk afwijkingen te kunnen detecteren en toch voldoende tijd te laten voor aanvullend onderzoek

vóór de abortusgrens (24 weken). Soms worden bij het SEO bevindingen gedaan die aanleiding kunnen zijn voor aanpassing van de zwangerschapsbegeleiding, de begeleiding van de bevalling, of de behandeling na de geboorte.⁶⁹ In deze gevallen kan het SEO gezondheidswinst opleveren.

Uit recent onderzoek blijkt dat ongeveer de helft van de detecteerbare structurele afwijkingen al met een hoge mate van zekerheid aan het einde van het eerste trimester gedetecteerd kan worden.⁶⁷ Dit zijn vooral de meest ernstige structurele afwijkingen. Het eerder bekend worden van deze structurele afwijkingen kan de zwangere vrouw (en haar partner) zinvolle handelingsopties verschaffen. Sommige afwijkingen zijn in het eerste trimester nog niet tot uiting gekomen, of de foetus is nog te klein om deze te zien.

4.2 Wetenschappelijke onderbouwing en klinisch nut van een eerstetrimester-SEO

In deze paragraaf vat de commissie de belangrijkste resultaten samen van klinische studies naar de validiteit (werkzaamheid) van echoscopie voor het opsporen van structurele afwijkingen. De commissie verwijst naar het achtergronddocument over echoscopie voor een uitgebreide wetenschappelijk onderbouwing.⁶⁷ Bij echoscopie kunnen de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde niet met dezelfde nauwkeurigheid worden berekend als bijvoorbeeld bij NIPT. Dat komt omdat individuele afwijkingen zeer zeldzaam zijn en de sensitiviteit en specificiteit daarom niet nauwkeurig bepaald kunnen worden. Daarom spreekt de commissie bij de structurele afwijkingen over het algemeen over de detectieratio (DR) van afwijkingen en over het aantal fout-positieven in plaats van de sensitiviteit en specificiteit.

Met moderne technologie kan ongeveer 50 procent van alle structurele afwijkingen die prenataal gedetecteerd kunnen worden al aan het einde van het eerste trimester gedetecteerd worden.^{67,70,71} Dit blijkt zowel uit een grote hoeveelheid internationaal onderzoek als uit nog ongepubliceerd Nederlands onderzoek in een groep van ruim 5.000 vrouwen. Wanneer afwijkingen tijdens een eerstetrimesterecho worden gedetecteerd, kiezen vrouwen relatief vaak voor het afbreken van de zwangerschap (60 procent).⁷¹ Dit hangt samen met het feit dat met deze vroege echo met name ernstige, veelal niet met het leven verenigbare afwijkingen opgespoord worden (de zogenoemde *big 8*).*

* Deze afwijkingen zijn: anencefalie/acranie, holoprosencefalie, exencefalie, grote NT/hygroma colli, mega-omfalocele, megablaas (> 15mm), body stalk anomalie/siamese tweelingen en vergelijkbare ernstige misvormingen en ernstige skeletdysplasieën.

Voorwaarden voor een goede opbrengst van een eerstetrimesterecho zijn dat er gebruik wordt gemaakt van een gedetailleerd protocol, dat echoscopisten getraind zijn en dat het onderzoek niet eerder dan bij twaalf weken zwangerschap plaatsvindt zodat alle belangrijke structuren gevormd zijn.^{67,71}

4.2.1 *Fout-positieve bevindingen bij echoscopie in het eerste trimester*

Omdat bij echoscopie de hele foetus zichtbaar is, kunnen onduidelijke bevindingen die leiden tot een fout-positieve uitslag niet vermeden worden. In een recente samenvatting van internationaal onderzoek kwam uit deze studies een gemiddelde detectie van ernstige structurele afwijkingen naar voren van 41,98 procent; het aantal fout-positieven voor deze studies bedroeg 0,04 procent.⁷⁰ Het percentage fout-positieve testuitslagen bij de vroege echoscopie in het Nederlands onderzoek was 0,09 procent: vijf onterechte bevindingen in een onderzoekspopulatie van 5.534 vrouwen.⁷¹ In één van de vijf fout-positieve uitkomsten werd pas bij 19 weken vastgesteld dat de afwijking (een cyste bij de darmen) was verdwenen. In de andere vier gevallen werd de uitslag binnen een week na de eerste echo gecorrigeerd.

Het gebruik van markers bij echoscopie kan leiden tot fout-positieven die (deels) vermeden kunnen worden.⁶⁷ De nekplooi is hier een goed voorbeeld van. Het is een belangrijke marker bij de screening op aneuploidieën in het eerste trimester, en kan een aanwijzing zijn voor andere afwijkingen. Het gebruik van deze marker buiten screening voor aneuploidieën om is echter controversieel, omdat in ruim 80 procent van de chromosomaal normale foetussen met een verdikte nekplooi de prognose goed is.⁷² Een zeer verdikte nekplooi (van 3,5 mm of meer), met de grootste kans op een afwijking, is ook op het oog en zonder meting goed te zien en geldt op zichzelf als echoafwijking. Een nekplooi van meer dan 3,5 mm is geassocieerd met structurele afwijkingen en zeldzame chromosomale afwijkingen die met NIPT niet op te sporen zijn.⁷³

4.3 **Bevindingen over het SEO bij 18-22 weken zwangerschap**

De commissie heeft geprobeerd om de effectiviteit van het huidige tweedetrimester SEO te achterhalen: de detectiepercentages en het aantal fout-positieven en fout-negatieven.⁶⁷ De evaluatie en monitoring van het SEO laat op dit moment echter niet toe om een goed beeld te krijgen van het screeningsprogramma,⁷⁴ hoewel stappen worden gezet om uitgebreidere data te genereren. Landelijke gegevens over onduidelijke bevindingen, nevenbevindingen, en fout-positieven ontbreken voorlopig.⁷⁴ Nederlandse data uit de regio Nijmegen geven een per-

centage van rond de 0,5 procent fout-positieve bevindingen bij het tweedetrimester-SEO.⁷⁵ De beschikbare data en de ervaringen in de praktijk wijzen erop dat het SEO een breed scala aan afwijkingen vindt. Dit kan echter slechts voor bepaalde afwijkingen wetenschappelijk onderbouwd worden. Uit losse wetenschappelijke publicaties ontstaat het volgende beeld.

- Het SEO draagt bij aan de vroege detectie van neurale buisdefecten.⁶⁷ Na de invoering van het SEO is het aantal gevallen van open *spina bifida* gedetecteerd voor 24 weken zwangerschap gestegen van 43 procent naar 88 procent.¹⁹ Dit heeft geleid tot een toename van het aantal zwangerschapsafbrekingen van dit type afwijking van 37 procent naar 69 procent, gecombineerd met een daling in de sterfte rond de geboorte van 30 procent naar 7 procent.
- Het SEO draagt bij aan de detectie van ernstige aangeboren hartafwijkingen.⁶⁷ De prenatale detectie van bepaalde typen ernstige hartafwijkingen verbeterde na de invoering van het SEO van 34,6 procent naar 84,8 procent.⁷⁶ Dit resulteerde in een toename van het aantal zwangerschapsafbrekingen voor dit type afwijking van 15,4 procent naar 51,5 procent. In de volgende vergunningaanvraag voor het SEO kan het opsporen van hartafwijkingen als belangrijk doel genoemd worden.^{69,76,77}
- De data geven een indicatie dat het SEO op dit moment bijdraagt aan beide doelen van prenatale screening: het bieden van reproductieve handelingsopties en in sommige gevallen aan het behalen van gezondheidswinst voor moeder en kind.^{19,69,76,77}
- De data over zwangerschapsafbreking na schisis impliceren dat het eerder detecteren van minder ernstige afwijkingen niet leidt tot een toename aan zwangerschapsafbrekingen in Nederland.^{19,20}

De timing van het SEO is een punt van aandacht. Na een opgespoorde structurele afwijking kan volgens de commissie voor een betrouwbare diagnose tot vier weken de tijd nodig zijn. Op dit moment wordt het SEO tussen de 18 en 22 weken zwangerschap uitgevoerd (bij een mediane zwangerschapsduur van 20 weken),⁷⁴ waardoor in sommige gevallen weinig tijd overblijft voor diagnostiek.

4.4 Argumenten voor en tegen het invoeren van een SEO in het eerste trimester

De commissie heeft de volgende argumenten voor het invoeren van een SEO in het eerste trimester:

- Wanneer een ernstige structurele afwijking in het eerste trimester ontdekt wordt is er meer tijd voor vervolgdagnostiek, om de ontwikkeling van de foetus te volgen, en bedenktijd voor een eventueel besluit tot het afbreken van de zwangerschap. De reproductieve autonomie van de zwangere vrouw kan dus vergroot worden, wanneer zij eerder beschikt over informatie over afwijkingen bij de foetus.
- De psychische belasting van een zwangerschapsafbreking neemt voor de zwangere vrouw en haar partner toe naarmate de zwangerschap vordert.⁷⁸⁻⁸⁰ Wanneer zij eerder kennis hebben van een afwijking is een eventuele afbreking minder traumatisch. Dit lijkt samen te hangen met het afbreken voordat foetale bewegingen voelbaar worden.
- Uit recent onderzoek onder zwangere vrouwen blijkt dat de grote meerderheid (94 procent) bij twaalf weken zou willen weten dat de foetus een afwijking heeft.⁸¹
- Het toevoegen van een SEO in het eerste trimester zou tegemoet komen aan de reproductieve autonomie van groepen voor wie een zwangerschapsafbreking na 20 weken niet aanvaardbaar is, maar daarvoor wel. Voor sommige moslims kan bijvoorbeeld een harde grens gelden tot wanneer een zwangerschap mag worden afgebroken (120 dagen na conceptie, een zwangerschapsduur van 19 weken + 1 dag).⁸²

Daarnaast zijn er secundaire, praktische argumenten voor het (georganiseerd) screenen op afwijkingen aan het einde van het eerste trimester:

- Bij obese zwangere vrouwen zijn vroeger in de zwangerschap betere resultaten te behalen met echoscopische screening, via transvaginale echoscopie in combinatie met transabdominale echoscopie, dan met alleen een SEO bij een zwangerschapsduur van ongeveer 20 weken.⁸³
 - Binnen de Nederlandse praktijk bestaat volgens de commissie een grote variatie in het aantal echo's dat in het eerste en tweede trimester aan zwangere vrouwen wordt aangeboden en in de kwaliteit hiervan.⁶⁷ Bij sommige zwangere vrouwen worden tijdens de combinatietest afwijkingen ontdekt, bij andere vrouwen worden afwijkingen bij toeval ontdekt tijdens pretecho's of echo's die om een andere reden worden gemaakt. Het resultaat hiervan is dat een aanzienlijk aantal foetussen met (zeer) ernstige structurele afwijking voor het SEO in het tweede trimester ontdekt worden. Als het nuttig lijkt een vroeg SEO aan te bieden is het onrechtvaardig dat sommige zwangere vrouwen er wel toegang toe tot hebben en andere niet. Wanneer echoscopie aan het einde van eerste trimester structureel aangeboden wordt, kan een eenduidig aanbod met kwaliteitsbewaking bereikt worden. Als geen vroeg SEO
-

wordt aangeboden, zullen sommige zwangere vrouwen ernaar op zoek gaan, waardoor wildgroei zonder kwaliteitsbewaking kan ontstaan.

Er zijn ook belangrijke argumenten tegen en zorgen omtrent het invoeren van een extra echo op structurele afwijkingen:

- Wanneer er veel fout-positieven of onduidelijke bevindingen zijn bij het SEO aan het einde van het eerste trimester, kan dit betekenen dat er veel ongerustheid ontstaat en onnodig vervolgonderzoek uitgevoerd wordt, wat niet opweegt tegen de voordelen. De aantallen foutpositieven, de tijd en onderzoeken noodzakelijk om een bevinding te bevestigen zijn op grond van de huidige literatuur nog niet precies te voorspellen. De beschikbare data wijzen echter op een laag percentage fout-positieven (paragraaf 4.2.1).
- Een echo in het eerste trimester kan leiden tot valse geruststelling bij de zwangere vrouw, terwijl lang niet alle structurele afwijkingen op dat moment opgespoord kunnen worden. Dit probleem kan via de counseling geadresseerd worden.
- Een extra echo zal tot minder doelmatigheid leiden, althans wanneer daarbij alleen gekeken wordt naar de opbrengst in termen van gedetecteerde structurele afwijkingen. De afwijkingen die in het eerste trimester te zien zijn, zijn immers ook in het tweede trimester te zien. De toevoeging van een vroeg SEO leidt alleen tot een (mogelijke) vervroeging van de bevinding, terwijl de opbrengst van het tweedetrimester-SEO minder wordt. Of het tweedetrimester-SEO aangepast kan worden om hiervoor te compenseren moet nog onderzocht worden.

Een praktisch aandachtspunt bij het aanbieden van een SEO in het eerste trimester is dat eerdere afbreking zou kunnen leiden tot complexer pathologisch onderzoek, omdat de foetus nog klein en minder ontwikkeld is. Om de kans in te schatten dat de aangeboren afwijking zich herhaalt, is het van belang via pathologisch onderzoek een diagnose te stellen.

4.5 Aanbevelingen met betrekking tot echoscopie

De commissie vindt de voordelen voor de zwangere vrouw (en haar partner) om vroeg kennis te nemen van afwijkingen bij de foetus zwaar wegen. Zij verwacht dat de nadelen mee zullen vallen of met goede counselling te beperken te zijn. Haar houding tegenover het invoeren van een eerste trimester of vroeg SEO is op zuiver wetenschappelijke gronden in beginsel positief. De wetenschappelijke onderbouwing bevat echter wel nog enkele lacunes, met name omdat de afwij-

kingen waarop gescreend wordt – ondanks de hoge gezamenlijke prevalentie – individueel zeldzaam zijn. De commissie stelt daarom voor om een SEO aan het einde van het eerste trimester aan te bieden in het kader van een landelijk wetenschappelijk onderzoek (zie ook hoofdstuk 7). Dit onderzoek is vergunningplichtig onder de WBO.

De commissie vindt het belangrijk om in het kader van het onderzoek naast de opbrengst ook het aantal fout-positieven nauwkeurig bij te houden en de gevolgen van fout-positieve uitslagen voor de zwangere vrouw (en haar partner). Hoe lang duurt het voor een diagnose bevestigd (of ontkracht) wordt en hoe ervaren de vrouwen dit?

Bij de uitvoering van een SEO in het eerste trimester is gedetailleerde protocollering noodzakelijk. De commissie adviseert dat de beroepsgroepen deze protocollering ter hand nemen. Bestaande internationale protocollen kunnen daarbij als uitgangspunt dienen.^{84,85}

Bij het opzetten van kwalitatief goede echoscopische screening heeft de praktische uitvoering veel aandacht nodig. Het gaat dan in het bijzonder om de training en kwaliteit van de echoscopisten, de benodigde apparatuur en de counseling. Dit zal zowel een directe investering vereisen als de continue kwaliteitsbewaking via training en monitoring. Een programmatische aanpak met landelijke regie is aan te bevelen.

De registratie en de follow-up van het tweedetrimester-SEO moet verbeterd worden, zodat het programma geëvalueerd kan worden. Belangrijke data zijn wat de opbrengst is, hoeveel onduidelijke bevindingen er zijn, hoeveel fout-positieven, hoeveel fout-negatieven, en de betekenis van de bevindingen voor de besluitvorming over een eventuele zwangerschapsafbreking. Evaluatie is belangrijk om de kwaliteit te waarborgen.

De commissie pleit ervoor het tweedetrimester-SEO vanaf 18 weken en uiterlijk met 20 weken uit te voeren, zodat er voldoende tijd is voor vervolgdagnostiek binnen de termijn van de wettelijk toegestane zwangerschapsafbreking.

Risicostatificatie

Aan het ontstaan van zwangerschapscomplicaties gaat vaak een fase vooraf, waarin wel al voortekenen waarneembaar zijn maar nog geen sprake is van ziekte of afwijking. Dit biedt de mogelijkheid om de populatie zwangere vrouwen te stratificeren op grond van het risico dat zij lopen op bepaalde complicaties, en de hoogrisicogroep preventief te behandelen. Dit hoofdstuk bespreekt in hoeverre stratificatie zinvol is bij de zwangerschapscomplicaties waarover de meeste (nieuwe) wetenschappelijke data beschikbaar zijn: pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging), foetale groeibeperking, spontane vroeggeboorte en zwangerschapsdiabetes (GDM). Uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing is te vinden in het achtergronddocument over risicostatificatie.⁸⁶

De commissie bespreekt alleen screenings en interventies die gericht zijn op zwangerschapscomplicaties en niet op *risicofactoren* voor zwangerschapscomplicaties. Voorbeelden van risicofactoren zijn roken, een belangrijke risicofactor voor spontane vroeggeboorte en foetale groeibeperking, en overgewicht, een belangrijke risicofactor voor pre-eclampsie en GDM. De signalering en behandeling van dergelijke risicofactoren bij vrouwen met een kinderwens en zwangere vrouwen is hoe dan ook belangrijk om zwangerschapscomplicaties te verminderen.

5.1 Criteria voor risicostratificatie

Het doel van risicostratificatie is gezondheidswinst voor moeder en kind. De minister heeft de commissie gevraagd om risicostratificatie bij het advies te betrekken vanwege de gedeeltelijke overlap met de screening op aangeboren afwijkingen. Dat maakt het belangrijk om beide vormen van screening in samenhang te beschouwen. Daarnaast is een uniform landelijk aanbod belangrijk; ook daaraan kan het advies bijdragen.

Bij risicostratificatie is informatie geen doel op zich: kennis over risico's moet leiden tot een verbetering van de uitkomsten. Er moet een effectieve (preventieve) behandeling mogelijk zijn of monitoring moet gezondheidswinst opleveren. Daarentegen kan een screeningstest met minder goede testeigenschappen toch veel gezondheidswinst opleveren als een effectieve behandeling mogelijk is. Om te toetsen of een bepaalde vorm van screening geschikt is voor klinische toepassing kunnen de op prenatale screening toegespitste versie van de criteria van Wilson & Jungner¹⁸ worden aangehouden (zie hoofdstuk 2). Daarnaast is het bij risicostratificatie belangrijk dat tests en behandelingen geen risico voor de zwangerschap opleveren, en dat de belasting van tests en behandelingen voor de zwangere vrouw (aantal bezoeken, onaangenaamheid van onderzoek en behandeling) in verhouding staat tot de te behalen gezondheidswinst.

5.2 Risicostratificatie voor pre-eclampsie

Pre-eclampsie wordt gekenmerkt door een verhoogde bloeddruk bij de zwangere vrouw en komt voor bij drie tot vijf procent van de zwangerschappen.⁸⁷ Formeel wordt het door de *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) gedefinieerd als: 'De novo hypertensie die optreedt na de twintigste week van de zwangerschap, gecombineerd met proteïnurie of andere vormen van orgaandysfunctie bij de moeder, of foetale groeibeperking.'⁸⁸ De primaire oorzaak is een verstoorde inbedding van de placenta.⁸⁹ Pre-eclampsie kan leiden tot ernstige, soms fatale, complicaties bij de moeder.⁹⁰ Vrouwen met pre-eclampsie hebben een hogere kans om op korte termijn hypertensie en metaboolsyndroom en later in het leven cardiovasculaire ziekten te ontwikkelen.⁹⁰ Verder is pre-eclampsie gerelateerd aan foetale groeibeperking en spontane of geïnduceerde vroeggeboorte.^{90,91} Dit kan leiden tot gezondheidsproblemen bij het kind, ook op de langere termijn.

Met modellen gebaseerd op combinaties van echoscopische markers, bloedserummarkers, en maternale kenmerken is het mogelijk om zwangere vrouwen in

het eerste trimester te stratificeren voor het risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie. De resultaten van deze methode zijn veelbelovend, maar de modellen zijn niet uitvoerig genoeg gevalideerd om zekerheid te hebben over de precieze testeigenschappen.⁸⁶

Er zijn twee preventieve behandelingen voor pre-eclampsie waarvoor een behoorlijke hoeveelheid wetenschappelijke evidentie bestaat. De eerste is calciumsuppletie bij zwangere vrouwen met een lage calciuminname en bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico op pre-eclampsie. Calciumsuppletie kan de bloeddruk verlagen, de kans op het ontwikkelen van pre-eclampsie halveren en het aantal vroeggeboortes verminderen.^{86,92} Zwangere vrouwen in Nederland wordt aangeraden om 1.000 mg calcium per dag in te nemen, maar volgens onderzoekers van de Universiteit Maastricht komt ongeveer een derde van de zwangere vrouwen daar niet aan.⁹³ Wanneer alle zwangere vrouwen van hun zorgverlener het advies zouden krijgen om te zorgen voor voldoende calciuminname, zou volgens deze onderzoekers het aantal gevallen van pre-eclampsie in Nederland met een kwart kunnen verminderen.

De tweede behandeling om pre-eclampsie te voorkomen is het innemen van een lage dosering aspirine. Dit kan de inbedding van de placenta verbeteren. De effectiviteit van deze behandeling lijkt afhankelijk van twee factoren: de dosering en het startmoment (zodanig op tijd dat de ontwikkeling van de placenta kan worden beïnvloed).⁹⁴ Er is meer onderzoek nodig om aan te tonen onder welke voorwaarden aspirine effectief is tegen het ontstaan van pre-eclampsie. Wel is duidelijk dat de interventie veilig is.⁸⁶

Momenteel is internationaal onderzoek gaande waarin zowel algoritmes voor risicostratificatie voor pre-eclampsie als preventieve behandeling met aspirine getest worden.⁹⁵

5.3 Risicostratificatie voor spontane vroeggeboorte

In Nederland ligt het aantal vroeggeboortes (geboortes voor 37 weken zwangerschap) rond de 7,7 procent.⁹⁶ Dit cijfer omvat niet alleen de spontane maar ook de iatrogene vroeggeboortes: inleiding of keizersnede bij ernstige groeivertraging of op maternale indicatie (bijvoorbeeld pre-eclampsie). Vroeggeboorte heeft ernstige gevolgen voor de gezondheid. Meer dan 70 procent van de kinderen die rond de geboorte overlijden, is geboren voor de zevenendertigste week van de zwangerschap. Te vroeg geboren kinderen hebben een grotere kans op zintuiglijke, motorische en verstandelijke beperkingen.

Er bestaat een verband tussen de lengte van de baarmoederhals (cervix) rond het midden van de zwangerschap en de kans op spontane vroeggeboorte. Risico-

stratificatie is mogelijk door de lengte van de baarmoederhals te meten met behulp van echoscopie rond de twintigste week van de zwangerschap. De sensitiviteit van deze methode is echter laag.^{86,97} In een Nederlands cohort vrouwen met een laag risico werd bijvoorbeeld slechts 6 procent van de vrouwen bij wie vroeggeboorte zou plaatsvinden geïdentificeerd.⁹⁸ De vrouwen die werden geïdentificeerd, hadden wel een sterk verhoogd risico: 50 procent van de zwangere vrouwen met een cervixlengte van minder dan 20 mm beviel voor de zevendertigste week van de zwangerschap.

Het is nog onduidelijk hoe effectief preventieve behandelingen voor spontane vroeggeboorte zijn.⁸⁶ Cerclage, een hechting in de baarmoedermond, lijkt ongeschikt voor vrouwen die geen geschiedenis van vroeggeboorte hebben. Het plaatsen van een pessarium, een andere manier om de baarmoedermond te verstevigen, is nog niet uitgebreid onderzocht. Meta-analyses over behandeling met progesteron laten wel duidelijke resultaten zien, namelijk een halvering van het aantal vroeggeboortes. Een recente grote studie van goede kwaliteit vindt echter geen effect van behandeling met progesteron op uitkomsten voor het kind twee jaar na de geboorte.⁹⁹

5.4 Risicostratificatie voor foetale groeibeperking

Een verminderde foetale groei is geassocieerd met meer ziekte en sterfte rond de geboorte. Foetale groeibeperking (*Intrauterine Growth Restriction*, IUGR) is geassocieerd met *Small for gestational age* (SGA), dat meestal wordt gedefinieerd als een geschat foetaal gewicht of een foetale abdominale omtrek onder het tiende percentiel.¹⁰⁰ Slechts een deel van de kleine foetussen heeft echter een groeibeperking. IUGR kan verschillende oorzaken hebben, waarvan de belangrijkste een gebrekkige circulatie tussen de baarmoeder en de placenta is. Er is dan ook een associatie met pre-eclampsie, hoewel beide verschijnselen niet geheel overlappen.

Met behulp van twee groeiecho's kunnen kleine foetussen in het derde trimester opgespoord worden met een hogere sensitiviteit dan met de huidige methode van extern onderzoek.^{86,101} Daarentegen worden ook veel foetussen onterecht gelabeld als SGA. Door bepaalde biometrische markers te gebruiken is het mogelijk om de specificiteit te verhogen, dat wil zeggen onderscheid te maken tussen foetussen die groeivertraagd zijn en foetussen die fysiologisch klein zijn. Er is geen specifieke behandeling voor IUGR. Het beleid is monitoring van de foetale conditie. Wanneer deze daar aanleiding toe geeft wordt de bevalling eerder ingeleid.¹⁰⁰

Het is nog niet bekend of screening op IUGR met echoscopie daadwerkelijk gezondheidswinst oplevert. Onderzoek om hier meer duidelijkheid over te verschaffen loopt momenteel.¹⁰²

5.5 Risicostratificatie voor zwangerschapsdiabetes

Zwangerschapsdiabetes (*gestational diabetes*, GDM) wordt gedefinieerd als een stoornis in de koolhydraatstofwisseling die tijdens de zwangerschap ontstaat of ontdekt wordt. GDM komt naar schatting voor bij 2 tot 5 procent van de zwangere vrouwen in Nederland.¹⁰³ De incidentie van zwangerschapsdiabetes zal naar verwachting toenemen omdat obesitas en type 2-diabetes steeds meer voorkomen. Het belangrijkste risico van GDM voor moeder en kind bestaat uit een verhoogde kans op complicaties bij de bevalling omdat het kind te groot wordt (macrosomie).^{103,104} Vrouwen die GDM ontwikkelen hebben een kans van 50 procent om binnen vijf jaar diabetes te ontwikkelen.

Op dit moment worden alleen zwangere vrouwen bij wie het vermoeden op GDM bestaat (omdat de foetus groot lijkt) of zwangere vrouwen met risicofactoren getest voor GDM met een orale glucosetolerantietest.^{86,103}

Behandeling van milde GDM bestaat uit een dieet om de suikerspiegel te controleren en een bewegingsadvies.^{103,104} In 10 tot 20 procent van de gevallen moet behandeld worden met metformine of insuline om de suikerspiegel op peil te krijgen. In deze gevallen wordt geadviseerd om de bevalling rond 38-39 weken in te leiden.^{103,104}

Het is bij gebrek aan kosteneffectiviteitsstudies onduidelijk of de gezondheidseffecten van GDM zwaarwegend genoeg zijn om screening te rechtvaardigen.

5.6 Aanbevelingen met betrekking tot risicostratificatie

Er is overtuigend bewijs dat voldoende calciuminname bij zwangere vrouwen de incidentie van pre-eclampsie kan verlagen. Er zijn aanwijzingen dat veel zwangere vrouwen onvoldoende calcium innemen. In Nederland bestaat al een wetenschappelijk onderbouwd voedingsadvies voor zwangere vrouwen om te zorgen voor een calciuminname van 1.000 mg per dag. De commissie beveelt aan dat in de praktijk bij het eerste verloskundig consult, waarin voeding ter sprake komt, aandacht besteed wordt aan de inname van voldoende calcium, naast andere preventieve adviezen. De Gezondheidsraad zal verder ingaan op voeding tijdens de zwangerschap, waaronder calcium en foliumzuur, in haar advies over het belang van voeding tijdens de eerste duizend dagen.¹⁰⁵

Op korte termijn is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om risicostratificatie toe te passen voor screening op en behandeling van andere aandoeningen. Wel verwacht de commissie binnen de komende vijf tot tien jaar ontwikkelingen die relevant zijn voor risicostratificatie voor pre-eclampsie en behandeling met aspirine, en screening op en behandeling van vroeggeboorte. Ook verwacht de commissie binnen vijf jaar meer duidelijkheid over de vraag of screening op foetale groeibeperking door middel van twee echo's in het derde trimester gezondheidswinst oplevert.

Om te bepalen of de risico's van het niet ontdekken en niet behandelen van zwangerschapsdiabetes opwegen tegen de kosten en belasting van universele screening zijn kosteneffectiviteitsstudies nodig. Hierbij kan ook de potentiële gezondheidswinst voor de moeder op langere termijn worden betrokken, omdat het doormaken van GDM gepaard gaat met een hoge kans op het ontwikkelen van diabetes. Na het doormaken van GDM zouden vrouwen gescreend kunnen worden op de ontwikkeling van diabetes.

Counseling

Bij iedere screening geldt als voorwaarde dat deelnemers in staat moeten zijn om een weloverwogen, vrijwillige keuze te maken. Dat vraagt om goede counseling. In dit hoofdstuk beschrijft de commissie hoe de informatievoorziening en counseling nu verlopen en welke aandachtspunten er in de praktijk zijn. Uitgebreidere wetenschappelijke onderbouwing is te vinden in het achtergronddocument over counseling.¹⁰⁶

6.1 Counseling: meer dan informatieverstrekking

Een goede counseling bestaat uit informatieverstrekking, nagaan of informatie begrepen is en beslissingsondersteuning. Daarbij moet worden aangesloten bij de emoties, behoeften en het begrip van de zwangere vrouw en haar partner. De commissie merkt op dat counseling vaak opgevat wordt als alleen het verstrekken van informatie, en dat het bieden van beslissingsondersteuning ten onrechte gezien wordt als directief (sturend). Non-directiviteit betekent echter niet dat mensen niet geholpen mogen worden bij het maken van een keuze die bij hen past (het keuzeproces).

6.2 Beweegredenen om deel te nemen aan prenatale screening

Om te kunnen beoordelen of de counseling in de huidige vorm zwangere vrouwen in staat stelt om een geïnformeerde keuze te maken, is het zinvol om te

bezien welke redenen zwangere vrouwen hebben om al dan niet deel te nemen aan de screening.

De overwegingen bij het besluit om deel te nemen aan de huidige prenatale screening op downsyndroom zijn de kenmerken van de aandoening, het leeftijd-gebonden risico, de kosten van de test, de eigenschappen van de test, en de gepercipieerde (miskraam)risico's verbonden aan het vervolgonderzoek.¹⁰⁶ De deelname aan de combinatietest lag in 2014 in Nederland iets boven de 30 procent.⁷⁴ Uit onderzoek blijkt dat meer dan de helft van de vrouwen die niet deelnemen downsyndroom niet ernstig genoeg vindt om een zwangerschap af te breken.¹⁰⁶ Bijna de helft van deze vrouwen zou wel een afbreking overwegen in het geval van een ernstige lichamelijke afwijking. Een derde tot de helft van de vrouwen wijst deelname aan de combinatietest (mede) af vanwege de testeigenschappen (het is een kansbepalende test) en het risico op een miskraam bij het vervolgonderzoek.^{26,107} Mogelijke verklarende factoren voor de relatief lage deelname vergeleken met landen als Engeland en Denemarken zijn dat vrouwen in ons land moeten betalen voor screening en de manier van aanbieden van de screening (met een sterke nadruk op het recht op niet-weten).²⁷ Het aantal deelnemers kan toenemen als NIPT de combinatietest zou vervangen, met name vanwege de gunstige testeigenschappen van NIPT. Of dit gebeurt is mede afhankelijk van de kosten van deelname.¹⁰⁸ Een toename van het aantal deelnemers is niet problematisch, zo lang zwangere vrouwen een goed geïnformeerde keuze maken. Overigens zullen veel vrouwen ook met een betere test niet kiezen voor screening op downsyndroom: een derde van de zwangere vrouwen heeft een negatieve houding ten opzichte van NIPT.¹⁰⁹

De deelnamegraad aan het SEO is zeer hoog, namelijk tussen de 85 en 90 procent.^{74,110} Er is niet veel onderzoek gedaan naar beweegredenen om al dan niet aan het SEO deel te nemen. Wel blijkt uit buitenlands onderzoek en onderzoek naar specifieke groepen dat vrouwen het SEO vooral beschouwen als een kans om hun kind te zien en om gerustgesteld te worden dat het niets mankeert.¹⁰⁶ Veel vrouwen zien het SEO als standaardzorg.

6.3 Aandachtspunten in de huidige counseling

6.3.1 Mate van geïnformeerde keuze

Een geïnformeerde keuze is een keuze die is gebaseerd op correcte informatie, die weloverwogen is gemaakt en die past bij de waarden van de betrokkene. De beslissing om al dan niet deel te nemen aan prenatale screening lijkt in Nederland in hoge mate gebaseerd op een geïnformeerde keuze, volgens een monitor die in

2011 in opdracht van het RIVM is opgesteld.¹¹⁰ Er is echter kritiek op de gebruikte meetmethoden, waardoor de cijfers mogelijk hoger lijken dan ze zijn.

Voor zwangere vrouwen is leeftijd een belangrijke factor bij het beslissen over deelname aan screening voor downsyndroom en zij voelen zich hierin bevestigd door de manier waarop het Nederlandse programma is opgezet.*^{26,111,112} De commissie wijst erop dat het schatten van het risico op een foetus met een chromosomale afwijking op grond van de maternale leeftijd alleen niet betrouwbaar is. Voor een individuele risicobepaling is een screeningstest nodig. De beslissing van een zwangere vrouw om deel te nemen aan deze test zou af moeten hangen van haar wens om al dan niet op hoogte te zijn van de status van de foetus, en niet van het gepercipieerde risico op een aandoening.

6.3.2 *Recht op informatie weegt zwaarder dan toestemmingsvereiste informatie*

Bij de screening op downsyndroom wordt eerst gevraagd of een zwangere vrouw informatie wil ontvangen over prenatale screening (het zogenoemde aanklaarten). Pas als zij daarmee heeft ingestemd, wordt begonnen met informeren en counsellen.** De commissie ziet dat dit in de praktijk tot problemen leidt. Weliswaar hebben zwangere vrouwen het recht verschoond te blijven van informatie waarop zij niet zitten te wachten, maar zij hebben ook het recht om tijdig over relevantie informatie te beschikken aangaande hun zwangerschap. Om een zorgaanbod te kunnen accepteren of weigeren is adequate informatie van essentieel belang. Als (alleen) toestemming gevraagd wordt om informatie te mogen verstrekken, ontstaat het risico dat zwangere vrouwen op basis van onvolledige of incorrecte informatie een keuze maken over deelname aan het screeningsprogramma. Het is heel wel mogelijk dat zij hierdoor een keuze maken die zij niet hadden gemaakt als zij goed waren geïnformeerd. Om die reden is de commissie van oordeel dat het recht op informatie zwaarder weegt dan het recht op het niet-weten als het gaat om de inhoud van het prenatale screeningsprogramma. Daar komt bij dat zwangere vrouwen vrij zijn in hun keuze om deel te nemen aan de prenatale screening. Dit wordt tijdens de counseling expliciet vermeld. Hiermee is het recht van zwangere vrouwen om niet te weten of hun kind een aangeboren afwijking heeft voldoende gewaarborgd. Inconsistent hierbij vindt de commissie

* Tot 1 januari 2015 moesten zwangere vrouwen jonger dan 36 jaar een eigen bijdrage betalen voor de screening. Daarna is de eigen bijdrage voor alle vrouwen ingevoerd.

** Vanwege het ongevraagde aanbod zijn bij het aanbieden van prenatale screening op downsyndroom hoge eisen gesteld aan de kwaliteit van de informatieverstrekking en de toestemmingsprocedure. Bij het aanbod is daarom expliciete toestemming voor het ontvangen van waardevrije informatie vereist.

ook dat dit strenge toestemmingsvereiste weliswaar formeel wel, maar in de praktijk niet geldt voor het SEO. Bij het SEO is er net zozeer sprake van een ongevraagd aanbod, en de screening spoort eveneens afwijkingen op. Soms wordt door het SEO een chromosoomafwijking bij de foetus ontdekt.

6.3.3 *Counseling over SEO minder grondig*

Het SEO heeft, in tegenstelling tot de combinatietest, een routinematig karakter. Dit hoeft niet problematisch te zijn, als er maar sprake is van een geïnformeerde keuze om deel te nemen. Er zijn aanwijzingen dat over het SEO minder grondig wordt gecounseld dan over de screening op downsyndroom.¹¹³ In zijn advies uit 2001 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd dat de counseling een doorlopend proces moet zijn dat afgestemd is op de eventuele vervolgstappen na de primaire test en wat deze betekenen voor de zwangere vrouw.¹ Het is in dat licht belangrijk dat zwangere vrouwen weten dat ze deelname aan het SEO kunnen weigeren, dat er bevindingen gedaan kunnen worden die hen voor een moeilijke keuze kunnen stellen en wat het vervolgonderzoek na een SEO inhoudt.

Het feit dat het SEO de uitkomst van de zwangerschap kan beïnvloeden kan het voor zorgverleners moeilijker maken om de counseling neutraal vorm te geven. Zij willen – logischerwijs – graag weet hebben van afwijkingen, zeker wanneer die kennis het beleid rondom de bevalling en de uitkomst van de zwangerschap zou kunnen verbeteren.

6.3.4 *Counseling sluit niet altijd aan op behoefte zwangere vrouwen*

De belangrijkste praktische belemmering voor de counseling is dat er minder tijd voor wordt genomen dan ervoor staat.¹¹⁴ Dit kan geen kwaad bij zwangere vrouwen die al goed geïnformeerd zijn en de keuze eenvoudig vinden, maar wel bij zwangere vrouwen die de informatie moeilijker te begrijpen of de afweging ingewikkelder vinden.

Zwangere vrouwen hebben een voorkeur voor counseling op maat die aangepast is aan hun kennis en behoeftes.^{114,115} De informatievoorziening gaat tot nu toe uit van de gemiddelde persoon. Counselors kunnen uiteraard nagaan of de individuele zwangere specifieke behoefte heeft aan informatie of ondersteuning, maar dit lijkt onvoldoende te gebeuren. Met de mogelijkheid om online tools te maken komen er echter steeds meer mogelijkheden voor gepersonaliseerde voorlichting.¹¹⁶

Een belangrijk deel van de zwangere vrouwen (30 procent volgens Martin) mist beslissingsondersteuning bij de keuze om al dan niet aan prenatale

screening deel te nemen.^{114,115} Dit zou veroorzaakt kunnen worden door een verkeerde opvatting van het begrip non-directiviteit als alleen het verstrekken van informatie, terwijl het goed mogelijk is om op iemand een niet directieve manier te begeleiden bij het maken van een keuze.

6.4 Aanbevelingen met betrekking tot counseling

Goede counseling is van groot belang, ongeacht welk programma van prenatale screening aangeboden wordt. In het licht van dit advies zijn de belangrijkste uitdagingen voor de counseling de verbreding en vermenging van doelen van de screening (zie hoofdstuk 2).

De commissie ziet een opzet voor zich waarin de informatievoorziening meer dan nu gescheiden is van het daadwerkelijke counsellingsgesprek, en waarbij de counseling geen onderdeel is van een consult maar los daarvan plaatsvindt in een apart gesprek. Dit kan betekenen dat het aansluitend aan een consult wordt gepland. Zo wordt gewaarborgd dat er voldoende tijd is voor de counseling en dat de counseling een toenemende complexiteit van informatie aankan. In de counsellingsessie gaat de counsellor na of de cliënt de informatie begrepen heeft en kan naar behoefte verduidelijking of beslissingsondersteuning worden geboden.

Adequate informatie is een voorwaarde om een zorgaanbod te kunnen accepteren of weigeren. De commissie is er voorstander van om het zogenoemde ‘aan-kaarten’ te laten vervallen. Dat betekent dat zwangere vrouwen de informatie over prenatale screening aangeboden krijgen, zonder dat ze daarvoor apart toestemming hoeven te geven. De commissie pleit nadrukkelijk niet voor het opdringen van informatie, maar vindt het belangrijk dat standaardinformatie voor iedereen toegankelijk is. Bijvoorbeeld in de vorm van folders (zoals nu het geval is), een online tool met *decision aids* of ter plekke bij de zorgverlener. Online tools bieden steeds meer mogelijkheden voor gepersonaliseerde voorlichting. De commissie beveelt aan hierin mee te gaan.

De commissie is zich ervan bewust dat het in de praktijk lastig kan zijn om de counseling apart te regelen, omdat zwangere vrouwen er tijd voor moeten maken en omdat er nu in de praktijk niet één eenduidig moment voor counseling is (sommige praktijken counsellor de screening voor downsyndroom en het SEO tegelijk, anderen los van elkaar). De commissie vindt het, zeker gezien de toenemende complexiteit van de prenatale screening, voor de kwaliteit echter belangrijk om te streven naar eenduidigheid in de structuur van de counseling, om voldoende tijd in te plannen, en om het aanbod te presenteren als een consistent geheel in plaats van als losse en niet-samenhangende tests. Het is geen probleem als in het eerste consult meer aandacht besteed wordt aan de eerstetrimesters-

creening, maar het is van belang dat het vervolg duidelijk is. De commissie vindt het bijwonen van het counselingsgesprek weliswaar belangrijk, maar vindt niet dat het als voorwaarde voor het meedoen aan de screening moet gelden.

Ten slotte is onderzoek nodig om na te gaan hoe counselors zwangere vrouwen zo goed mogelijk kunnen ondersteunen bij het maken van de keuzes, in het bijzonder bij zwangere vrouwen met lagere opleiding en/of gezondheidsvaardigheden en zwangere vrouwen van niet-Nederlandse afkomst. Ook is van belang na te gaan hoe de voorwaarden voor het maken van een geïnformeerde keuze optimaal kunnen worden gerealiseerd en hoe een geïnformeerde keuze op basis van de nieuwste inzichten het beste gemeten kan worden.

Naar een verbeterd programma voor prenatale screening

De minister heeft de commissie gevraagd hoe het prenatale screeningsprogramma op erfelijke en aangeboren afwijkingen het beste kan worden ingericht, gezien de recente (en voorziene) wetenschappelijke ontwikkelingen. In dit hoofdstuk beantwoordt de commissie deze vraag. De PSIE komt niet aan de orde, omdat er geen wetenschappelijke ontwikkelingen zijn die aanleiding geven tot aanpassing van dit deel van het programma voor prenatale screening. De commissie beschrijft een voorkeursprogramma dat drie onderdelen bevat. Tot slot beschrijft de commissie kort welke wetenschappelijke ontwikkelingen te verwachten zijn waardoor het programma op langere termijn verder kan veranderen.

7.1 Randvoorwaarden

Voorafgaand aan het voorkeursprogramma voor prenatale screening benoemt de commissie twee in haar ogen belangrijke randvoorwaarden die een verandering ten opzichte van het huidige programma betekenen.

7.1.1 *De focus verleggen van downsyndroom naar chromosomale afwijkingen*

In het normatieve kader voor screening gaat de commissie uit van screening op afwijkingen die een maatschappelijk herkenbaar gezondheidsprobleem vormen en benoemt zij geen specifieke aandoeningen waarop wel of niet gescreend zou

moeten worden. De focus op downsyndroom in het huidige programma spoort daar niet mee. Deze focus op downsyndroom is historisch goed verklaarbaar: het is technisch gezien relatief eenvoudig om deze aandoening op te sporen, wat samenhangt met de relatief hoge prevalentie. In het huidige programma wordt echter niet alleen op trisomie 21, maar ook op trisomie 18 en 13 gescreend. In de toekomst zou met technologie gericht op het vinden van genetische afwijkingen (zoals met NIPT) naar verwachting een breder scala aan afwijkingen kunnen worden opgespoord. De commissie adviseert om de naam ‘screening op downsyndroom’ te vervangen door ‘screening op chromosomale aandoeningen’ aangezien dit een correctere weergave van de inhoud van de screening is. Dit sluit ook beter aan bij de benaming van het structureel echoscopisch onderzoek (SEO). Formeel is dit een screening op neuralebuisdefecten, maar uit de benaming wordt duidelijk dat ook andere afwijkingen worden opgespoord.

7.1.2 *De toegankelijkheid van het programma waarborgen*

Alle landelijke screeningsprogramma’s en programma’s die onderdeel uitmaken van het Nationaal Programma Bevolkingsonderzoek worden geheel publiek gefinancierd, met uitzondering van de prenatale screening op aangeboren afwijkingen. Een deel van dit programma wordt door zwangere vrouwen zelf betaald, namelijk de screening op downsyndroom. Uit onderzoek blijkt dat de kosten voor sommige vrouwen reden zijn om niet aan de combinatietest deel te nemen.^{26,27,112} De commissie vindt het belangrijk dat de toegang tot zorg voor iedereen gelijk is, zodat iedereen dezelfde reproductieve handelingsopties krijgt. Dat betekent volgens de commissie dat er in principe geen kosten verbonden zouden moeten zijn aan deelname aan de screening. De huidige eigen bijdrage voor downsyndroomscreening vindt de commissie bezwaarlijk, omdat die neerkomt op een inkomensafhankelijke barrière voor deelname aan screening (zie hoofdstuk 2). Het argument dat een financiële drempel nodig is om weloverwogen keuzes te bereiken, doet zwangere vrouwen in de ogen van de commissie tekort. Daarnaast is het inconsequent, aangezien de screening op structurele afwijkingen, die hetzelfde doel heeft, wel vergoed wordt.

7.2 **Kosten en kosteneffectiviteit**

De commissie heeft alleen op grond van de effectiviteit van de tests bepaald hoe het programma voor prenatale screening er idealiter uit zou moeten zien. Gegevens over kosten en kosteneffectiviteit heeft zij om verschillende redenen geen prominente plaats in haar afwegingen gegeven.

De eerste reden is dat het bepalen van doelmatigheid of kosteneffectiviteit bij prenatale screening op aangeboren afwijkingen lastig is, omdat de waarde van het bieden van handelingsopties niet uit te drukken is in uitkomstmaten die gezondheidswinst weergeven. Dat neemt niet weg dat de kosten van verschillende programma's wel met elkaar zouden kunnen worden vergeleken, wanneer er voldoende gegevens beschikbaar zijn.

De tweede reden is dat de commissie onvoldoende inzicht heeft in de daadwerkelijke kosten van de verschillende onderdelen van het screeningsprogramma. Zij kan alleen uitspraken doen gebaseerd op de omvang van de eigen bijdrage die zwangere vrouwen nu voor bepaalde tests moeten betalen en het bedrag dat verzekeraars vergoeden. Zoals de commissie eerder stelde vormen deze bedragen mogelijk geen volledige weergave van de kosten. Bovendien zijn de kosten van tests aan verandering onderhevig.

Omdat de commissie zich realiseert dat de kosten een relevante factor zijn, heeft zij in een bijlage bij dit advies twee alternatieven geschetst, die (op korte termijn) goedkoper zouden kunnen zijn dan het voorkeursprogramma (zie bijlage C). Daaraan zijn echter ook bezwaren verbonden, reden waarom de commissie niet voor deze alternatieven kiest.

7.3 Het voorkeursprogramma

Op grond van de ethische kaders en de stand van wetenschap komt de commissie tot een voorkeursprogramma met drie onderdelen. Dit programma zet de beste testen in op een zo vroeg mogelijk moment in de zwangerschap. Doel is om zwangere vrouwen de mogelijkheid te bieden om mogelijke afwijkingen in een vroeg stadium op te sporen. Op deze manier wordt aan de zwangere vrouw en haar partner de meeste reproductieve handelingsopties geboden tegen (relatief gezien) de minste psychische en lichamelijke belasting. Het programma bevat de volgende onderdelen:

- 1 Screening op chromosomale afwijkingen in het eerste trimester NIPT vanaf 10 weken zwangerschap. NIPT is nu gevalideerd voor trisomie 21, 18 en 13. Daar zal de test dan ook in eerste instantie op gericht moeten zijn, hoewel andere afwijkingen als nevenbevinding gevonden kunnen worden. Wanneer NIPT in de toekomst voldoende gevalideerd is voor andere ernstige genetische afwijkingen zouden deze ook in het programma kunnen worden opgenomen. Indien de NIPT uitslag een aanwijzing geeft voor een chromosoomafwijking, is vervolgonderzoek door middel van vlokcentest of vruchtwaterpunctie geïndiceerd. De commissie vindt het belangrijk dat bij de
-

counseling wordt benadrukt dat de uitslag van NIPT geen zekerheid biedt over de chromosomale status van de foetus. Ook moet uitgelegd worden dat de sensitiviteit van de test niet hetzelfde is als de positief voorspellende waarde (de kans dat de foetus is aangedaan bij een afwijkende NIPT uitslag) en dat deze lager is in een laag-risico populatie.

- 2 Een echoscopische screening op structurele afwijkingen in het eerste trimester in het kader van een landelijk wetenschappelijk onderzoek
Een SEO vanaf 12 tot 14 weken zwangerschap dat voor alle zwangere vrouwen toegankelijk is. Daarbij wordt systematisch gerapporteerd over ernstige structurele afwijkingen die goed gedetecteerd kunnen worden bij deze termijn. Indien geïndiceerd vindt vervolgonderzoek plaats door middel van geavanceerd ultrageluidonderzoek (GUO), vlokcentest of vruchtwaterpunctie.

Binnen het landelijk wetenschappelijk onderzoek worden in elk geval de volgende vragen beantwoord:

- Wat is de detectiegraad van de verschillende aandoeningen, hoeveel fout-positieve en onduidelijke bevindingen doen zich voor in de Nederlandse praktijk? Hoe lang duurt het voor bevindingen bevestigd of ontkracht zijn?
- Hoe ervaren zwangere vrouwen het aanbod van een vroege SEO, met bijzondere aandacht voor ongerustheid en geruststelling – juist na (fout-)positieve bevindingen?

- 3 Echoscopische screening op structurele afwijkingen in het tweede trimester (of: 18 weken-SEO)

Dit onderzoek is inhoudelijk gelijk aan het huidige SEO. Wat betreft de timing is het wenselijk dat het SEO vanaf 18 tot uiterlijk 20 weken zwangerschap plaatsvindt, zodat er voldoende tijd is voor vervolgdagnostiek binnen de termijn van wettelijk toegestane zwangerschapsafbreking. Indien geïndiceerd, vindt vervolgonderzoek plaats door middel van GUO, vlokcentest of vruchtwaterpunctie en DNA-onderzoek.

Het is van belang dat de registratie en follow-up van het late SEO verbetert, zodat evaluatie mogelijk is.¹ Net als bij het vroege SEO is het belangrijk om de detectiegraad van de verschillende aandoeningen, het aantal fout-positieven en het aantal onduidelijke bevindingen vast te stellen. Dan kan in kaart gebracht worden welke aandoeningen bij het vroege en welke bij het late SEO opgespoord worden.

De commissie gaat niet in op de details van het diagnostisch vervolgonderzoek, omdat dit niet de focus van de adviesvraag is. Op dit moment is er nog geen aanleiding om risicostratificatie in het programma op te nemen, maar de commissie wijst erop dat het waarschijnlijk is dat deze vorm van screening in de toekomst samen zou kunnen vallen met de screening op aangeboren afwijkingen. In dat geval zou er een samenhangend geheel van screenings moeten zijn.

7.3.1 *Gesignaleerde nadelen van het voorkeursprogramma*

Aan elk screeningsprogramma zijn nadelen verbonden, ook aan het hier beschreven programma. De commissie somt hier de belangrijkste op en vat haar overwegingen kort samen.

- **Mogelijke toename ongerustheid**
Ten opzichte van de huidige situatie zorgt het voorkeursprogramma voor een toename van twee naar drie screeningsmomenten. Dit kan zorgen voor meer ongerustheid. Daarnaast kunnen er bij elke screening nevenbevindingen gedaan worden en fout-positieven gevonden worden, ook dit kan leiden tot ongerustheid.
De vraag is hoe problematisch dit is voor de zwangere vrouw (en haar partner). Een onderdeel van het landelijk wetenschappelijk onderzoek is op deze vraag gericht.
- **Toename van de kosten**
Het voorkeursprogramma is een optie die meer zal kosten dan het huidige programma voor prenatale screening.

7.3.2 *Counseling en het voorkeursprogramma*

Goede informatievoorziening en counseling vormen een essentieel fundament van prenatale screening. De commissie beveelt aan de informatievoorziening en de counseling van elkaar te scheiden en er meer tijd voor uit te trekken. Daarbij zou maatwerk geboden moeten worden, onder andere door gebruik te maken van mogelijkheden voor gepersonaliseerde voorlichting. Om ervoor te zorgen dat iedere zwangere een goed geïnformeerde keuze kan maken, beveelt de commissie aan het zogenoemde ‘aankaarten’ te laten vervallen.

7.4 **Toekomstige ontwikkelingen**

De commissie voorziet dat er binnen afzienbare tijd een aantal ontwikkelingen plaats zullen vinden die invloed hebben op het geschetste programma.

7.4.1 *Ontwikkelingen in het opsporen van aangeboren afwijkingen*

De commissie verwacht op dit gebied twee noemenswaardige ontwikkelingen. Ten eerste zal het aantal NIPT-toepassingen zich verder uitbreiden. In de toekomst zal op meer (sub)chromosomale afwijkingen gescreend kunnen worden. Deze afwijkingen kunnen ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid van het toekomstige kind. De commissie is daarom van mening dat uitbreiding van NIPT voor (sub)chromosomale afwijkingen ook voor opname in het screeningsprogramma in aanmerking kan komen wanneer de resolutie voldoende is om deze afwijkingen betrouwbaar op te sporen.

Daarnaast is vastgesteld dat invasieve testen een kleiner miskraamrisico met zich meebrengen dan voorheen gedacht werd,⁶⁶ zolang de test uitgevoerd wordt door een ervaren gynaecoloog. De vraag is of sommige zwangeren gediend zouden zijn met de mogelijkheid om direct invasief te testen. Direct invasief testen is naar verwachting belastender dan deelname aan NIPT, ook al is het risico op een miskraam erg klein. Maar er is op dit moment met invasieve testen en microarray-analyse veel meer mogelijk dan met NIPT als het gaat om de opsporing van chromosomale en subchromosomale afwijkingen.¹¹⁷ Op basis van de huidige stand van wetenschap kan de commissie echter niet beoordelen of deze mogelijkheid in aanmerking komt voor opname in het programma van prenatale screening. De wens van de zwangere vrouw en haar ervaring met deze test, alsmede de kwaliteit van invasief testen als screeningsmethode moeten daarvoor beter in kaart gebracht worden.

7.4.2 *Ontwikkeling van risicostratificatie*

Zoals de commissie in hoofdstuk 5 beschrijft, verwacht zij binnen vijf à tien jaar voldoende wetenschappelijke onderbouwing om te beslissen over het opnemen van nieuwe screenings en preventieve behandelingen ter voorkoming van zwangerschapscomplicaties in het programma. Bij deze screenings en interventies moet de gezondheidswinst die bereikt kan worden in evenwicht zijn met de belasting van de screening en de aantallen zwangere vrouwen die gescreend en behandeld moeten worden.

Sommige screenings voor zwangerschapscomplicaties kunnen gecombineerd worden met de screening op aangeboren afwijkingen. Het ligt daarom in de rede om de verschillende screenings in samenhang aan te bieden bij vrouwen die kiezen voor screening op aangeboren afwijkingen. Door de vermenging van doelen zal de counseling van het programma uitdagender worden. Bij het imple-

menteren van risicostratificatie in de zwangerschapszorg moet hier voldoende aandacht voor zijn.

Prenatale screening, tussen preconceptiezorg en neonatale screening

Prenatale screening kan beschouwd worden als een op zichzelf staande screening, maar ook als een onderdeel van een keten van zorg en screening die begint met een aanbod van preconceptiezorg (waaronder dragerschapscreening) voordat er zelfs nog maar een kind verwekt is, en eindigt met de neonatale hielprikscreening bij pasgeborenen. In Nederland bestaat er nu geen programmatisch aanbod van preconceptiezorg en preconceptionele screening. Een belangrijke vraag is of en hoe de (eventuele) programma's zich tot elkaar verhouden. Daarover gaat dit hoofdstuk.

8.1 Preconceptionele (dragerschaps)screening

In 2007 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd over preconceptiezorg in brede zin: het gaat daarbij om het bevorderen van gezondheidswinst voor het toekomstige kind (en de vrouw) en het vergroten van de reproductieve autonomie van paren, door middel van preconceptionele risicostratificatie, interventies en dragerschapscreening.¹¹⁸ Veel van de adviezen over preconceptiezorg zijn tot dusver niet geïmplementeerd.

Preconceptionele dragerschapsscreening heeft, net als prenatale screening op aangeboren afwijkingen, tot doel om de reproductieve autonomie van toekomstige ouders te bevorderen door handelingsopties te geven. Wanneer beide toekomstige ouders drager zijn van een erfelijke autosomaal recessieve aandoening, hebben zij bij iedere zwangerschap een kans van een op vier op een aangedaan

kind. De meeste mensen weten niet van zichzelf dat ze drager zijn van een recessieve of geslachtsgebonden en dan komt de geboorte van een kind met zo'n aandoening volkomen onverwacht.

Als zij geïnformeerd zijn over een risico op een kind met een recessieve aandoening, hebben zij verschillende handelingsopties: het risico accepteren en eventueel kiezen voor prenatale diagnostiek, kiezen voor embryoselectie (IVF/ICSI met preïmplantatie genetische diagnostiek) of gebruikmaken van donorzaad of -eicel, of helemaal afzien van biologische eigen kinderen.

Sinds het advies uit 2007 is er meer onderzoek gedaan naar preconceptionele dragerschapsscreening. Men schat de kans dat beide partners drager zijn van een dergelijke aandoening op ongeveer 1:100 tot 1:150.^{119,120} Voor een aantal groepen geldt een hogere kans, namelijk voor bevolkingsgroepen waarin sommige aandoeningen vaker voorkomen, mensen die een relatie hebben met een familielid (bijvoorbeeld neef-nichtrelatie) en mensen met een aandoening (of dragerschap) in de familie. Preconceptionele screening is gericht op paren met een kinderwens waarbij de ziekte niet in de familie voorkomt, dus die geen *a priori* verhoogd risico hebben (anders dan vanwege het behoren tot een bepaalde bevolkingsgroep).

Technologische ontwikkelingen (*next generation sequencing*) maken dragerschapsscreening mogelijk voor een toenemend aantal aandoeningen tegelijk. Screening is in die situatie niet meer gericht op hoogrisicogroepen, bijvoorbeeld op basis van afkomst, maar kan gericht worden op de hele bevolking.¹²¹ Het AMC en VUMC bieden een test aan waarmee ouderparen zich kunnen laten testen op de meest voorkomende aandoening (cystic fibrosis) en aandoeningen die vaker voorkomen in de joodse gemeenschap en in Volendam. Sinds mei 2016 bieden zij ook een brede (universele) test op vijftig aandoeningen.¹²² Dit is geen standaard zorgaanbod: paren die de test willen, betalen er zelf voor. Vanaf begin 2016 biedt ook het UMCG een test aan waarmee op vijftig ernstige niet-behandelbare aandoeningen gescreend wordt.¹¹⁹ Ook dit is geen standaard zorgaanbod, maar een aanbod in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Er is onderzoek gedaan naar de acceptatie en wenselijkheid van preconceptionele dragerschapsscreening, veelal in het kader van screening op één of enkele aandoeningen zoals cystic fibrosis en hemoglobinopathieën (sikkelcelziekte en thalassemie), en recent ook ten aanzien van een breed aanbod.¹²⁰ Zowel gebruikers, aanbieders als de algemene bevolking blijken positief te staan tegenover aanbieden van preconceptionele dragerschapsscreening in de reguliere gezondheidszorg.¹²³ Desondanks is het aantal paren dat deelneemt aan verschillende afgeronde studies naar dragerschapsscreening niet hoog (bijvoorbeeld 25 procent).¹²⁴ Veel paren zien af van de screening, omdat deze hun keuzes rond het

krijgen van kinderen niet beïnvloedt. Onderzoek heeft aangetoond dat de doelgroep, paren met een kinderwens, lastig te bereiken is. Dergelijke praktische barrières vormen een aandachtspunt bij eventuele introductie van de screening.

Omdat er bij preconceptionele screening nog geen sprake is van een zwangerschap, is de belasting van de screening minder groot dan bij prenatale screening. Voor paren is er ook nauwelijks psychische belasting gerapporteerd.¹²³ Dit neemt niet weg dat wanneer beide partners drager zijn, zij voor moeilijke keuzes komen te staan.

8.2 Prenatale dragerschapsscreening als vangnet

Wanneer er een preconceptioneel aanbod is voor dragerschapsscreening, heeft dit voordelen vanuit het perspectief van het bieden van zoveel mogelijk handelingsopties. Echter, het lijkt redelijk om in dat geval ook *prenatale* dragerschapsscreening als vangnet aan te bieden aan ouderparen die geen gebruik hebben gemaakt van preconceptionele dragerschapsscreening. Zwangere vrouwen en hun partners mag dragerschapsscreening niet ontzegd worden, omdat men voorafgaand aan de zwangerschap weet had kunnen hebben van een risico. Kortom, wanneer preconceptionele dragerschapsscreening aangeboden zou worden, heeft dit effect op het prenatale screeningsaanbod.

8.3 Neonatale screening

De neonatale screening is gericht op het opsporen van behandelbare aangeboren afwijkingen. Het gaat om het vroeg opsporen van aandoeningen waarbij substantiële gezondheidswinst geboekt kan worden door preventieve maatregelen of een tijdig ingezette behandeling. Daarmee is het vooralsnog, in tegenstelling tot de prenatale screening op aangeboren afwijkingen, een klassieke screening met een klassiek doel: gezondheidswinst voor het kind. In deze zin lijkt het op de screening op risicofactoren voor zwangerschapscomplicaties, met het verschil dat de belasting van screening en behandeling ten behoeve van het kind ook alleen bij het kind terecht komt en niet bij de vrouw.

Een recent Gezondheidsraadadvies pleit ervoor de voordelen voor het kind centraal te blijven stellen.²⁴ Ook andere voordelen dan directe gezondheidswinst kunnen in aanmerking komen, maar die moeten dan wel gevalideerd en substantieel zijn. Volgens het advies zou daarom (nog) niet gescreend moeten worden op niet-behandelbare aandoeningen. Het opsporen van deze aandoeningen zou nu vooral de ouders ten goede komen.

In aansluiting op kritiek uit de samenleving (waaronder ouders van een kind met een dergelijke aandoening), geeft de minister in haar reactie op dit advies echter aan dat zij ook een extra screening op niet-behandelbare aandoeningen mogelijk wil maken.¹²⁵ Het is nog niet duidelijk wat precies het doel van deze screening zal zijn: betere uitkomsten voor het kind (in kwaliteit van leven, opvang en het voorkomen van schade door onnodige diagnostiek) of reproductieve handelings-opties voor de ouders (voor een volgende zwangerschap).

Als neonatale screening ook gericht is op het vergroten van reproductieve handelingsopties, verandert de screening fundamenteel. Er ontstaat dan overlap in doelen tussen neonatale, preconceptionele en prenatale screening. Een aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening zou het grootste deel van de vraag naar screening op niet-behandelbare aandoeningen ten bate van reproductieve keuzes na de geboorte kunnen ondervangen.

8.4 Screening voorafgaand, tijdens en na de zwangerschap in samenhang

Als er rond de zwangerschap een gecoördineerd screeningsaanbod ontstaat dat enerzijds gericht is op gezondheidswinst voor het kind en anderzijds op het vergroten van reproductieve autonomie van de ouders, moet de keten in samenhang gezien worden en op elkaar zijn afgestemd.

Om de handelingsopties voor ouders zo groot mogelijk te maken met voor hen de minste belasting, heeft het de voorkeur van de commissie om de screening gericht op zinvolle reproductieve keuzes aan te bieden zo mogelijk voor er sprake is van een zwangerschap. Dat betekent in de praktijk dat dragerschapsscreening wordt aangeboden voor de conceptie, en screening op *de novo* aandoeningen (erfelijke aandoeningen die niet bij de ouders aanwezig zijn, maar wel bij het kind worden gevonden, zoals veel chromosomale afwijkingen) tijdens de zwangerschap. Voor reproductieve keuzes is neonatale screening eigenlijk te laat: reproductieve keuzes kunnen op dat moment alleen gemaakt worden voor eventuele volgende zwangerschappen. Wel is het redelijk, wanneer ingezet wordt op het vergroten van reproductieve autonomie in de gehele keten van zwangerschap en geboorte, latere screeningen aan te bieden als vangnet.

Screening gericht op gezondheidswinst zou ingezet moeten worden op het moment dat het effect het grootst is tegen een acceptabele belasting voor de gescreeende. Daarbij geldt dat dat een moreel beroep op paren/zwangere vrouwen om mee te doen aan screening en interventies ten bate van gezondheidswinst voor het toekomstige kind, bijvoorbeeld bij risicostratificatie tijdens de zwangerschap, proportioneel moet zijn.

Concluderend is een samenhangend screeningsaanbod rond de zwangerschap van belang, ook om te voorkomen dat er uit pragmatische overwegingen gekozen wordt voor een suboptimaal screeningsaanbod. Echter, een dergelijke keten is pas mogelijk als er een besluit is genomen over het programmatisch aanbieden van preconceptionele dragerschapsscreening en preconceptionele risicostratificatie en -zorg. In dit kader sluit de commissie zich aan bij de conclusie van *Preconceptiezorg: voor een goed begin*, waarin structurele invoering geadviseerd werd van preconceptiezorg als nieuw zorgconcept in Nederland.¹¹⁸ Indien preconceptionele dragerschapsscreening ingevoerd wordt – bijvoorbeeld in het kader van preconceptiezorg – beveelt commissie aan om op basis van recent onderzoek te besluiten op welke aandoeningen een preconceptionele dragerschapsscreening gericht zou moeten zijn, aan wie deze mag worden aangeboden, en op welk moment.

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatienr. 2001/11.
 - 2 Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/05.
 - 3 Gezondheidsraad. NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/34.
 - 4 Gezondheidsraad Commissie Screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatienr. 1994/22.
 - 5 Gezondheidsraad. Achtergronddocument Juridisch kader. Den Haag: gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/04.
 - 6 Jong A de, de Wert GM. Prenatal screening: an ethical agenda for the near future. *Bioethics* 2015; 29(1): 46-55.
 - 7 Dondorp W, van Lith J. Dynamics of prenatal screening: new developments challenging the ethical framework. *Bioethics* 2015; 29(1): ii-iv.
 - 8 RIVM. Draaiboek Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie. versie 4.0: RIVM; 2014.
 - 9 RIVM. Informatie over de screening op downsyndroom. RIVM; 2015.
 - 10 RIVM. Informatie over de 20 wekenecho. Het Structureel Echoscopisch Onderzoek: RIVM; 2015.
 - 11 Jong A de, Maya I, van Lith JM. Prenatal screening: current practice, new developments, ethical challenges. *Bioethics* 2015; 29(1): 1-8.
 - 12 Parens E, Asch A. The disability rights critique of prenatal genetic testing. *Reflections and Recommendations. Hastings Cent Rep* 1999; 29(5): S1-22.
-

- 13 Clarke AJ. Prenatal screening. Paradigms and perspectives. In: Harper PS and Clarke AJ. *Genetics, Society and Clinical Practice*. 19-140. Abingdon: Bios Scientific Publishers; 1997.
- 14 CVandaag Christelijk Nieuws. De Bruijn EJ. Petitie tegen down-vrije samenleving aangeboden. 6/18/2015.
- 15 Gavaghan C. *Defending the Genetic Supermarket*. 1st ed. SAM M, editor. Abingdon: Routledge-Cavendish; 2006.
- 16 Munthe C. A new ethical landscape of prenatal testing: individualizing choice to serve autonomy and promote public health: a radical proposal. *Bioethics* 2015; 29(1): 36-45.
- 17 Stapleton G. Qualifying choice: ethical reflection on the scope of prenatal screening. *Med Health Care Philos* 2016.
- 18 Wilson J, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO. 1968.
- 19 Fleurke-Rozema JH, Vogel TA, Voskamp BJ, Pajkt E, van den Berg PP, Beekhuis JR, e.a. Impact of introduction of mid-trimester scan on pregnancy outcome of open spina bifida in The Netherlands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43(5): 553-6.
- 20 Fleurke-Rozema JH, van de Kamp K, Bakker MK, Pajkt E, Bilardo CM, Sniijders RJ. Prevalence, diagnosis and outcome of cleft lip with or without cleft palate in the Netherlands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015.
- 21 Wert G de. Predictive testing for Huntington disease and the right not to know. Some ethical reflections. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1992; 28(1): 133-8.
- 22 Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, e.a. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(11): 1592.
- 23 Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatiennr. 2014/13.
- 24 Gezondheidsraad. Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatiennr. 2015/08.
- 25 Juth N, Munthe C. *Serving Society or Serving the Patient? In: The Ethics of Screening in Health Care and Medicine*. Springer; 2012.
- 26 Bakker M, Birnie E, Pajkt E, Bilardo CM, Sniijders RJ. Low uptake of the combined test in The Netherlands--which factors contribute? *Prenat Diagn* 2012; 32(13): 1305-12.
- 27 Crombag NM, Vellinga YE, Kluijfhout SA, Bryant LD, Ward PA, Iedema-Kuiper R, e.a. Explaining variation in Down's syndrome screening uptake: comparing the Netherlands with England and Denmark using documentary analysis and expert stakeholder interviews. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 437.
- 28 Tsouroufli M. Routinisation and constraints on informed choice in a one-stop clinic offering first trimester chromosomal antenatal screening for Down's syndrome. *Midwifery* 2011; 27(4): 431-6.
- 29 Gezondheidsraad. *Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening en neuralebuisdefecten*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatiennr. 2007/05WBO.
-

- 30 Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70(2): 126-31.
- 31 Wong AI, Lo YM. Noninvasive fetal genomic, methylomic, and transcriptomic analyses using maternal plasma and clinical implications. *Trends Mol Med* 2015; 21(2): 98-108.
- 32 Wong FC, Lo YM. Prenatal Diagnosis Innovation: Genome Sequencing of Maternal Plasma. *Annu Rev Med* 2016; 67: 419-32.
- 33 Gezondheidsraad. Achtergronddocument NIPT en de screening op aangeboren afwijkingen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/05.
- 34 Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, e.a. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350(9076): 485-7.
- 35 Alberry M, Maddocks D, Jones M, Abdel HM, Abdel-Fattah S, Avent N, e.a. Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: confirmation that the origin is the trophoblast. *Prenat Diagn* 2007; 27(5): 415-8.
- 36 Lo YM, Chan KC, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FM, e.a. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med* 2010; 2(61): 61ra91.
- 37 Oepkes D, Page-Christiaens LC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, e.a. Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing. Part I - Clinical Impact. *Prenat Diagn* 2016.
- 38 Schendel RV van, Page-Christiaens L, Beulen L, Bilardo CM, de Boer MA, Coumans AB, e.a. Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing. Part II - Women's Perspectives. *Prenat Diagn* 2016.
- 39 Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/10.
- 40 Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)--diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn* 1997; 17(9): 801-20.
- 41 Grati FR. Chromosomal Mosaicism in Human Feto-Placental Development: Implications for Prenatal Diagnosis. *J Clin Med* 2014; 3(3): 809-37.
- 42 Johnson A, Wapner RJ, Davis GH, Jackson LG. Mosaicism in chorionic villus sampling: an association with poor perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1990; 75(4): 573-7.
- 43 Bianchi DW, Wilkins-Haug L. Integration of noninvasive DNA testing for aneuploidy into prenatal care: what has happened since the rubber met the road? *Clin Chem* 2014; 60(1): 78-87.
- 44 Brady P, Brison N, van den Bogaert K, de Ravel T, Peeters H, van Esch H, e.a. Clinical implementation of NIPT-technical and biological challenges. *Clin Genet* 2015.
- 45 Opstal D van, Srebniak MI, Polak J, de VF, Govaerts LC, Joosten M, e.a. False Negative NIPT Results: Risk Figures for Chromosomes 13, 18 and 21 Based on Chorionic Villi Results in 5967 Cases and Literature Review. *PLoS One* 2016; 11(1): e0146794.
-

- 46 Grati FR, Bajaj K, Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Malvestiti B, e.a. The type of fetoplacental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. *Prenat Diagn* 2015; 35(10): 994-8.
- 47 Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, e.a. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1589-97.
- 48 Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 662-6.
- 49 Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(1): 26-32.
- 50 Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(3): 167-70.
- 51 Centraal Bureau voor de Statistiek. Geboorte: kerncijfers. Centraal Bureau voor de Statistiek 2016. <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=37422ned&D1=0,4-5,35-39,43-45,49&D2=0,10,20,30,40,50,60-64&VW=T>. Geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 52 Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, e.a. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(1): e010002.
- 53 National Society of Genetic Counselors. NIPT/Cell Free DNA Screening Predictive Value Calculator. National Society of Genetic Counselors 2016. <https://www.perinatalquality.org/Vendors/NSGC/NIPT/>. Geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 54 Bom E, Rodenburg W, Pennings J. Overzicht kwaliteitsindicatoren regionale laboratoria voor downsyndroom screening. RIVM 2015.
- 55 Snijders RJ, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1994; 14(7): 543-52.
- 56 Armengol L, Nevado J, Serra-Juhe C, Plaja A, Mediano C, Garcia-Santiago FA, e.a. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet* 2012; 131(3): 513-23.
- 57 Lee CN, Lin SY, Lin CH, Shih JC, Lin TH, Su YN. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies. *BJOG* 2012; 119(5): 614-25.
- 58 Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, e.a. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 2175-84.
- 59 Hill M, Twiss P, Verhoef TI, Drury S, McKay F, Mason S, e.a. Non-invasive prenatal diagnosis for cystic fibrosis: detection of paternal mutations, exploration of patient preferences and cost analysis. *Prenat Diagn* 2015; 35(10): 950-8.
- 60 Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: prenatale screening met een dertienwekenecho. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/31.
-

- 61 Wang Y, Chen Y, Tian F, Zhang J, Song Z, Wu Y, e.a. Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Clin Chem* 2014; 60(1): 251-9.
- 62 Snyder MW, Simmons LE, Kitzman JO, Coe BP, Henson JM, Daza RM, e.a. Copy-number variation and false positive prenatal aneuploidy screening results. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1639-45.
- 63 Amant F, Verheecke M, Wlodarska I, Dehaspe L, Brady P, Brison N, e.a. Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. *JAMA Oncol* 2015; 1(6): 814-9.
- 64 Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL, e.a. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA* 2015; 314(2): 162-9.
- 65 Opstal D van, Srebniak MI. Cytogenetic confirmation of a positive NIPT result: evidence-based choice between chorionic villus sampling and amniocentesis depending on chromosome aberration. *Expert Rev Mol Diagn* 2016; 16(5): 513-20.
- 66 Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 16-26.
- 67 Gezondheidsraad. Achtergronddocument Echoscopie en de screening op aangeboren afwijkingen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/06.
- 68 Eurocat. Eurocat report 2015. Groningen R. 12/11/2015.
- 69 Velzen CL van, Haak MC, Reijnders G, Rijlaarsdam ME, Bax CJ, Pajkrt E, e.a. Prenatal detection of transposition of the great arteries reduces mortality and morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3): 320-5.
- 70 Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT. Systematic review of first trimester ultrasound screening in detecting fetal structural anomalies and factors affecting screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016.
- 71 Bilardo CM, Kenkhuis M, Bardi F, Fontanella M, Bakker M, Bakker MK, e.a. Yield of a 12-13 week scan for the early diagnosis of fetal congenital anomalies (unpublished data). 2016.
- 72 Bilardo CM, Muller MA, Pajkrt E, Clur SA, van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(1): 11-8.
- 73 Lund IC, Christensen R, Petersen OB, Vogel I, Vestergaard EM. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 95-100.
- 74 Atsma F, Liefers J, Habets K. Monitor 2014 Screeningsprogramma downsyndroom en Structureel Echoscopisch Onderzoek. 3/1/2016.
- 75 Verloskundig centrum Nijmegen en omstreken. Jaarverslag 2013 prenatale screening. 12/2014.
- 76 Baardman ME, du Marchie Sarvaas GJ, de Walle HE, Fleurke-Rozema H, Sniijders R, Ebels T, e.a. Impact of introduction of 20-week ultrasound scan on prevalence and fetal and neonatal outcomes in cases of selected severe congenital heart defects in The Netherlands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44(1): 58-63.
-

- 77 Velzen CL van, Clur SA, Rijlaarsdam M, Bax CJ, Pajkrt E, Heymans MW, e.a. Prenatal detection of congenital heart disease-results of a national screening programme. *BJOG* 2015; 123(3): 400-7.
- 78 Korenromp MJ, Christiaens GC, van den Bout J, Mulder EJ, Hunfeld JA, Bilardo CM, e.a. Long-term psychological consequences of pregnancy termination for fetal abnormality: a cross-sectional study. *Prenat Diagn* 2005; 25(3): 253-60.
- 79 Korenromp MJ, Page-Christiaens GC, van den Bout J, Mulder EJ, Hunfeld JA, Potters CM, e.a. A prospective study on parental coping 4 months after termination of pregnancy for fetal anomalies. *Prenat Diagn* 2007; 27(8): 709-16.
- 80 Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Naes T, Skari H, Haugen G. Acute maternal social dysfunction, health perception and psychological distress after ultrasonographic detection of a fetal structural anomaly. *BJOG* 2010; 117(9): 1127-38.
- 81 Maiz N, Burgos J, Barbazan MJ, Recio V, Martinez-Astorquiza T. Maternal attitude towards first trimester screening for fetal abnormalities. *Prenat Diagn* 2016; 36(5): 449-55.
- 82 Gitsels-van der Wal JT, Martin L, Mannien J, Verhoeven P, Hutton EK, Reinders HS. A qualitative study on how Muslim women of Moroccan descent approach antenatal anomaly screening. *Midwifery* 2015; 31(3): e43-e9.
- 83 Gupta S, Timor-Tritsch IE, Oh C, Chervenak J, Monteagudo A. Early second-trimester sonography to improve the fetal anatomic survey in obese patients. *J Ultrasound Med* 2014; 33(9): 1579-83.
- 84 ACOG practice bulletin. Ultrasonography in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2009; 113(2(1)): 451-61.
- 85 Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, e.a. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(1): 102-13.
- 86 Gezondheidsraad. Achtergronddocument Risicofraterificatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/07.
- 87 Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013; 347: f6564.
- 88 Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, e.a. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4(2): 97-104.
- 89 Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(8): 466-80.
- 90 Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016; 387(10022): 999-1011.
- 91 Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Korzeniewski SJ, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 2: prediction, prevention and management. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(9): 531-40.
- 92 Hofmeyr GJ, Belizan JM, von Dadelszen P. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG* 2014; 121(8): 951-7.
-

- 93 Maastricht University. Advies extra calciumgebruik kan leiden tot een kwart minder gevallen van zwangerschapsvergiftiging. 2016. <http://www.maastrichtuniversity.nl/web/Main1/SiteWide/AdviesExtraCalciumgebruikKanLeidenTotEenKwartMinderGevallenVanZwangerschapsvergiftiging.htm>. Geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 94 Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn* 2014; 34(7): 642-8.
- 95 Foundation TFM. ASPRE trial. 2016. <https://fetalmedicine.org/research/randomized-trials/aspre-1>. Geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 96 RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM 2014. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/aandoeningen-perinataal/vroegegeboorten/>. Geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 97 Koullali B, Oudijk MA, Nijman TA, Mol BW, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(2): 80-8.
- 98 Ven J van der, van Os MA, Kazemier BM, Kleinrouweler E, Verhoeven CJ, de ME, e.a. The capacity of mid-pregnancy cervical length to predict preterm birth in low-risk women: a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(11): 1223-34.
- 99 Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, e.a. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016.
- 100 NVOG. Richtlijn Foetale Groeibeperking. 2008.
- 101 Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386(10008): 2089-97.
- 102 IRIS study - The IUGR RiSk Selection study. 216.
- 103 KNOV. KNOV factsheet diabetes gravidarum (GDM). 2013.
- 104 NVOG. Richtlijn Diabetes mellitus en zwangerschap. 2010.
- 105 Gezondheidsraad. Werkprogramma 2017. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/02.
- 106 Gezondheidsraad. Achtergronddocument Counseling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/08.
- 107 Crombag N, van Schendel RV, Schielen PC, Bensing JM, Henneman L. Present to future: what the reasons for declining first-trimester combined testing tell us about accepting or declining cell-free DNA testing. *Prenat Diagn* 2016.
- 108 Schendel RV van, Kleinveld JH, Dondorp WJ, Pajkrt E, Timmermans DR, Holtkamp KC, e.a. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(12): 1345-50.
- 109 Beulen L, van den Berg M, Faas BH, Feenstra I, Hageman M, van Vugt JM, e.a. The effect of a decision aid on informed decision-making in the era of non-invasive prenatal testing: a randomised controlled trial. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(10): 1409-16.
-

- 110 Agt HME van, Schoonen HMHJD, Fracheboud J, de Koning HJ. Monitor geïnformeerde
besluitvorming prenatale screening 2011 landelijke en regionale uitkomsten. Erasmus MC, afd.
Maatschappelijke Gezondheidszorg; 2012.
- 111 Crombag NM, Schielen PC, Hukkelhoven CW, Iedema R, Bensing JM, Visser GH, e.a. Determinants
of first trimester combined test participation within the central region of the Netherlands. *Prenat
Diagn* 2015; 35(5): 486-92.
- 112 Crombag NM, Boeije H, Iedema-Kuiper R, Schielen PC, Visser GH, Bensing JM. Reasons for
accepting or declining Down syndrome screening in Dutch prospective mothers within the context of
national policy and healthcare system characteristics: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*
2016; 16(1): 121.
- 113 Wiegiers TA, Devillé W, de Jager MA, Plass AMC. De (niet-)geïnformeerde keuze van zwangere
vrouwen van Turkse en Marokkaanse afkomst, zwangere vrouwen met lage SES en jonge zwangere
vrouwen, rondom deelname aan prenatale screening op downsyndroom en het structureel
echoscopisch onderzoek (SEO). NIVEL. 2014.
- 114 Martin L. Counseling for prenatal anomaly screening: Parents perspectives, midwives, perspectives,
and client-midwife communication: Vrije Universiteit Amsterdam; 2015.
- 115 Martin L, Hutton EK, Spelten ER, JT G-vdW, van DS. Midwives' views on appropriate antenatal
counselling for congenital anomaly tests: do they match clients' preferences? *Midwifery* 2014; 30(6):
600-9.
- 116 RIVM. Keuzehulp bij prenatale screening. 2016. <https://www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl/>.
Geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 117 Evans MI, Wapner RJ, Berkowitz RL. Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic
testing: caveat emptor. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(3): 298-305.
- 118 Gezondheidsraad. Preconceptiezorg: voor een goed begin. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007;
publicatienr. 2007/19.
- 119 Heuvel L van den, Plantinga M, Verkerk M, van Langen I. In aantocht: dragerschapstest voor meer
ziekten tegelijk. *Medisch Contact* 2015. p. 914-7.
- 120 Plantinga M, Birnie E, Abbott KM, Sinke RJ, Lucassen AM, Schuurmans J, e.a. Population-based
preconception carrier screening: how potential users from the general population view a test for 50
serious diseases. *Eur J Hum Genet* 2016.
- 121 Hout S van der, Holtkamp KC, Henneman L, de Wert G, Dondorp WJ. Advantages of expanded
universal carrier screening: what is at stake? *Eur J Hum Genet* 2016.
- 122 AMC, VUMC. Dragerschapstesten. AMC2016. [https://www.amc.nl/web/AMC-website/
Dragerschapstesten/Home.htm](https://www.amc.nl/web/AMC-website/Dragerschapstesten/Home.htm). Geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 123 Plass AM. NIVEL Kennisvraag 2015: Het maatschappelijk draagvlak voor preconceptie
dragerschapscreening in Nederland. Utrecht.
- 124 Henneman L, Bramsen I, van Kempen L, van Acker MB, Pals G, van der Horst HE, e.a. Offering
preconceptional cystic fibrosis carrier couple screening in the absence of established preconceptional
care services. *Community Genet* 2003; 6(1): 5-13.
-

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Alternatieve programma's

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 5 maart 2015 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende adviesaanvraag over prenatale screening van de minister van VWS (kenmerk 727436-133441-PG).

Het veld van prenatale screening kent een grote dynamiek. Voorbeelden hiervan zijn de ontwikkeling van de Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT) en de steeds geavanceerdere technieken op het gebied van echoscopie. Door de snelheid waarmee de wetenschap zich ontwikkelt, rijzen steeds meer vragen over de effectiviteit, kwaliteit en ethiek van de totale keten van prenatale screening. Uw laatste brede advies hierover dateert uit 2001. In de tussentijd heeft u mij meerdere malen geadviseerd op deelgebieden van de prenatale screening. Gezien de wetenschappelijke ontwikkelingen zou opnieuw moeten worden gekeken naar de inrichting van de totale keten.

Ik verzoek u mij te adviseren over de stand van de wetenschap op het gebied van prenatale screening en de plaats die wetenschappelijke ontwikkelingen in de totale keten zouden kunnen innemen.

Met 'prenatale screening' wordt bedoeld screening op erfelijke en aangeboren afwijkingen bij de foetus, specifiek trisomieën, neurale buisdefecten en structurele afwijkingen en screening op foetomaternale risicofactoren en infectieziekten. Het doel van de prenatale screening is het vergroten van de reproductieve handelingsopties voor de zwangere en haar partner. Het doel van de screening op trisomieën is het identificeren van trisomie 13 (Patausyndroom), 18 (Edwardssyndroom) en 21 (Syndroom van Down).

Ik verzoek u om de volgende vragen en aandachtspunten te betrekken bij uw advisering:

- 1 Hoe kan het prenatale screeningsprogramma op erfelijke en aangeboren afwijkingen het beste worden ingericht gezien de recente (en voorziene) wetenschappelijke ontwikkelingen?
 - a Welke elementen uit de huidige ethische kaders voor prenatale screeningsprogramma voldoen dan nog en welke elementen behoeven dan aanpassing?
 - b Welk testaanbod bereikt het beste de doelstellingen van de screening binnen de gestelde kaders?
 - c Hoe moet de counseling van de zwangere en haar partner worden ingericht?
 - d Hoe past dit screeningsprogramma in de context van andere (mogelijke) screeningsprogramma's rond de zwangerschap, in het bijzonder de preconceptionele en neonatale screening?
- 2 Hoe verhoudt het in vraag 1 geschetste ideale screeningsprogramma voor de toekomst zich tot het huidige programma voor prenatale screening? Welke veranderingen aan het programma zijn wenselijk en mogelijk en op welke termijn?

Ik zie uw adviesrapport graag in het voorjaar van 2016 tegemoet.

Hoogachtend,
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
(w.g.)
mw. drs. E.I. Schippers

De commissie

-
- prof. dr. I.D. de Beaufort, *voorzitter*
hoogleraar gezondheidsethiek, Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr. C.M. Bilardo
hoogleraar foeto-maternale geneeskunde, UMCG, Groningen
 - K. Bouman
klinisch geneticus, UMCG, Groningen
 - dr. A.B.C. Coumans
gynaecoloog-perinatoloog, Maastricht UMC+
 - dr. W.J. Dondorp
ethicus, Maastricht University
 - dr. B.H.W. Faas (*tot 1 februari 2016*)
laboratoriumspecialist klinische genetica, Radboudumc, Nijmegen
 - prof. mr. A.C. Hendriks
hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit Leiden
 - dr. L. Henneman
universitair hoofddocent community genetics, VUmc, Amsterdam
 - dr. A. de Jonge
verloskundige, VUmc, Amsterdam
 - dr. K.D. Lichtenbelt
klinisch geneticus, UMC Utrecht
 - prof. dr. J.M.M. van Lith (*vanaf 2 februari 2016*)
hoogleraar obstetrie, LUMC Leiden
-

- dr. G.C.M.L. Page-Christiaens (*tot 1 januari 2016*)
gynaecoloog, UMC Utrecht
- A. Stoop-Berends
verloskundige, Zevenbergen
- dr. H.E.K. de Walle
epidemioloog, UMCG, Groningen
- drs. M.K. Berkhout-van der Meulen, *waarnemer*
ministerie van VWS
- drs. J. Wieringa, *waarnemer*
RIVM, Bilthoven
- dr. E.C.A. Asscher, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. G.A.J. Soete, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

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 betrokkenen 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 iemand wel of geen lid kan worden. Een deskundige die geen persoonlijk financieel maar wel een ander, scherp af te bakenen, belang heeft, kan lid worden met de beperking dat hij buiten de beraadslaging wordt gehouden bij het onderwerp waarop zijn belang betrekking heeft. Valt iemands belang niet scherp af te bakenen, dan kan de betrokkene soms als deskundige worden geraadpleegd. Deskundigen die werkzaam zijn bij een ministerie of een daaronder ressorterende organisatie kunnen structureel worden geraadpleegd. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn. Voor vaste commissies wordt per adviesonderwerp bekeken of er sprake is van mogelijke belangenverstremming.

Alternatieve programma's

De commissie schetst in deze bijlage twee programma's waarin niet alle testen uit het voorkeursprogramma direct aan alle zwangere vrouwen aangeboden worden. Deze alternatieve programma's hebben niet de voorkeur van de commissie, maar kunnen goedkoper zijn dan het geadviseerde programma. De commissie gaat voor zij deze alternatieven beschrijft kort in op het verschil in kosten tussen NIPT en de combinatietest.

Kosten van NIPT ten opzichte van de combinatietest

Beulen e.a. hebben de kosten (en de kosten per *case detected*) berekend van het invoeren van NIPT als screeningstest voor trisomie 21 binnen het Nederlandse programma.¹ Drie strategieën voor de prenatale screening en diagnostiek van trisomie 21 zijn geëvalueerd: 1) de combinatietest als primaire screeningstest, 2) sequentiële screening, waarbij de combinatietest wordt gebruikt als primaire screeningstest om een risicogroep te selecteren die voor NIPT als optionele secundaire screeningstest in aanmerking komt en 3) NIPT als primaire screeningstest. Kosten werden gedefinieerd vanuit een gezondheidszorgperspectief, waarbij enkel directe kosten voor prenatale screening en diagnostiek werden meegenomen. Kosten voor prenatale testen bestonden zowel uit de eigen bijdragen die zwangere vrouwen betaalden, als uit de vergoedingen door zorgverzekeraars. De onderzoekers berekenden het detectiepercentage, de kosten per gedetecteerde afwijking, de kosten per deelnemster (inclusief diagnostisch ver-

volgonderzoek) en de toename van de kosten van verschillende mogelijke programma's. De studie geeft een indruk van de kosten.

Tabel 1 Vergelijking tussen verschillende screeningsmogelijkheden voor trisomie 21.¹

Opzet screening	Detectie trisomie 21	Kosten per deelnemer	Kosten per trisomie 21 gedetecteerd
Combinatietest	46,8%	€ 257	€ 157.000
Sequentieel: Combinatietest, danNIPT	63,5%	€ 312	€ 141.000
NIPT	72,0%	€ 661	€ 263.000

Volgens Beulen e.a.¹ zouden de kosten van NIPT moeten dalen tot 254 euro om de kosten van NIPT als eerste test met vervolgonderzoek op gelijk niveau te brengen als de kosten van het programma met alleen een combinatietest en dan invasief vervolgonderzoek.

Alternatief voor het voorkeursprogramma: sequentieel screenen

Het eerste alternatief dat de commissie beschrijft is een programma met sequentiële screening. Deze aanpak is sinds 2014 in de Nederlandse praktijk al een feit vanwege de TRIDENT-1 studie, die het zwangere vrouwen mogelijk maakt om NIPT als vervolgonderzoek te kiezen als de combinatietest uitwijst dat er een verhoogde kans is dat de foetus een trisomie heeft.²

Het sequentieel screenen is in het programma voor prenatale screening in te passen door de nekplooiemeting van de combinatietest te combineren met het landelijk wetenschappelijk onderzoek naar de vroege structurele echo. Als er op basis van de uitslag van de combinatietest sprake is van een zeer hoog risico op afwijkingen of als er bij het echoscopisch onderzoek afwijkingen worden geconstateerd, kan er direct voor diagnostisch vervolgonderzoek worden gekozen. Is er sprake van een verhoogd risico zonder echo afwijkingen dan kan NIPT worden aangeboden.

Dat sequentieel screenen goedkoper is dan NIPT als eerste test, heeft te maken met de kosten van NIPT. In 2016 kostte deelname aan NIPT een bedrag in de orde van grootte van 500-750 euro, ten opzichte van 165 euro voor de combinatietest. Door de ontwikkeling van nieuwe NIPT-technologieën is de kans echter groot dat binnen afzienbare tijd de prijs van NIPT aanzienlijk gaat dalen, in elk geval waar het screening op trisomie 13, 18 en 21 betreft. Dan kan het financiële voordeel dat sequentieel screenen oplevert snel verdwijnen. Het sequentieel

screenen zou dan ook gezien kunnen worden als tussenoplossing om de prenatale screening toegankelijk te houden in afwachting van een betaalbaardere NIPT.

Als nadelen van het sequentieel screenen ziet de commissie de volgende punten.

- *Kwaliteit van de test*

De combinatietest is een slechtere test voor het opsporen van chromosomale afwijkingen. Daardoor krijgen veel meer zwangere vrouwen een positieve uitslag, waarvan veruit het grootste deel fout-positief. Als zij pas daarna NIPT aangeboden krijgen, duurt het langer voordat er meer zekerheid is over de chromosomale status van de foetus. Om de belasting voor de zwangere vrouwen te beperken bij sequentiële screening is het belangrijk de doorlooptijd voor NIPT zo kort mogelijk te houden, zodat de onzekere periode zo kort mogelijk is.

Bij het handhaven van het huidige afkappunt is de sensitiviteit van het sequentieel screenen lager dan de sensitiviteit van het voorkeursprogramma. Het gevolg daarvan is een hoger aantal fout-negatieve testuitslagen. Als het afkappunt van de combinatietest wordt verlaagd, leidt dit tot een betere sensitiviteit (meer gevonden afwijkingen) maar neemt ook het aantal fout-positieve uitslagen toe. Daardoor worden mogelijk meer zwangere vrouwen ongerust gemaakt. Ook dan is een korte doorlooptijd voor NIPT als tweede test van belang. Overigens leidt verlaging van het afkappunt tot stijging van de kosten, omdat er dan vaker vervolgonderzoek gedaan zal worden. Dit kan het financiële voordeel van sequentiële screening teniet doen. De commissie ziet in dit verband geen heil in het zogeheten reflextesten, waarbij eerst de bloedmonsters van vrouwen met een verhoogd risico automatisch worden getest met NIPT en pas daarna de uitslag van alle vrouwen wordt doorgegeven.³ Dat vermindert weliswaar de ongerustheid, maar betekent dat alle vrouwen (en hun zorgverleners) te maken krijgen met een wachttijd van drie weken (om de vrouwen met hoog risico onwetend te houden). De commissie vindt dat ongewenst.

- *Toegankelijkheid en rechtvaardigheid onder druk*

Omdat de commissie verwacht dat sommige vrouwen toch meteen voor NIPT zullen kiezen zal de buitenlandroute voor NIPT blijven bestaan. Dit betekent dat de zwangere die de kennis en het geld heeft wel meteen voor de beste test kan kiezen. Dit vindt de commissie vanuit het oogpunt van rechtvaardigheid problematisch.

- *Praktisch bezwaar*

Door te kiezen voor de combinatietest als eerste test kunnen toekomstige ont-

wikkelingen bij NIPT (bijvoorbeeld de detectie van meer genetische afwijkingen) niet makkelijk in het programma worden opgenomen.

NIPT en SEO in het tweede trimester

Een tweede alternatief is om te volstaan met NIPT en een SEO in het tweede trimester vanaf 18 tot 20 weken zwangerschapsduur.

Het voordeel van dit programma is dat het aantal screeningsmomenten tot twee beperkt blijft, terwijl evenveel afwijkingen worden opgespoord als bij het voorkeursprogramma. Het aantal fout-positieven blijft daarom ook zo beperkt mogelijk. Er worden kosten bespaard ten opzichte van het voorkeursprogramma, omdat er een echo minder wordt gemaakt (de kostprijs van de huidige nekplooi-meting met het bloedonderzoek voor de combinatietest is 165 euro, als referentie).

Als nadelen ziet de commissie de volgende punten.

- *Latere informatie voor de zwangere*
Zonder het SEO vanaf 12 tot 14 weken zwangerschapsduur krijgt de zwangere vrouw later informatie over de status van de foetus voor wat betreft structurele afwijkingen. Zo verwacht de commissie dat ongeveer 50 procent van de afwijkingen die in dit programma bij het tweede trimester SEO vanaf 18 weken worden ontdekt al bij het wetenschappelijk onderzoek naar het SEO vanaf 12 tot 14 weken zwangerschapsduur (in het voorkeursprogramma) ontdekt zouden zijn. Dit heeft consequenties voor de tijd die er is voor vervolgonderzoek, de afwegingen van de zwangere (en haar partner) en de belasting (fysiek en psychisch) van een eventuele afbreking.⁴⁻⁷
- *Doelmatigheid, toegankelijkheid en rechtvaardigheid onder druk*
In de verloskundige zorgverlening worden vaak vroege echo's gemaakt, waarbij bij toeval afwijkingen worden gevonden (zie hoofdstuk 4). Er zijn grote verschillen in de kwaliteit van en toegang tot deze *ad hoc* vorm van vroege echoscopie. Dat probleem blijft bestaan zonder systematische echoscopie in het eerste trimester.
De commissie verwacht dat sommige vrouwen, net als op dit moment bij NIPT het geval is, ervoor zullen kiezen om op eigen kosten een vroeg SEO te laten doen. De zwangere vrouwen die de kennis en het geld hebben, kunnen dan deelnemen aan de vroegere echo, waarmee eerder in de zwangerschap zeer ernstige en lethale aandoeningen opgespoord worden. Dit vindt de commissie uit oogpunt van rechtvaardigheid problematisch. Ook is het goed mogelijk dat het aantal informele echo's rond het einde van het eerste trimes-

ter zal toenemen als de combinatietest (met bijbehorende echo) wordt afgeschikt zonder een structurele echo in het eerste trimester in te voeren.

Literatuur

- 1 Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 53-61.
- 2 Oepkes D, Page-Christiaens LC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, e.a. Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing. Part I - Clinical Impact. *Prenat Diagn* 2016.
- 3 Wald NJ, Huttly WJ, Bestwick JP, Aquilina J, Peregrine E. Reflex antenatal DNA screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2015; 35(11): 1154.
- 4 Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Naes T, Skari H, Haugen G. Acute maternal social dysfunction, health perception and psychological distress after ultrasonographic detection of a fetal structural anomaly. *BJOG* 2010; 117(9): 1127-38.
- 5 Korenromp MJ, Christiaens GC, van den BJ, Mulder EJ, Hunfeld JA, Bilardo CM, e.a. Long-term psychological consequences of pregnancy termination for fetal abnormality: a cross-sectional study. *Prenat Diagn* 2005; 25(3): 253-60.
- 6 Korenromp MJ, Page-Christiaens GC, van den BJ, Mulder EJ, Hunfeld JA, Potters CM, e.a. A prospective study on parental coping 4 months after termination of pregnancy for fetal anomalies. *Prenat Diagn* 2007; 27(8): 709-16.
- 7 Davies V, Gledhill J, McFadyen A, Whitlow B, Economides D. Psychological outcome in women undergoing termination of pregnancy for ultrasound-detected fetal anomaly in the first and second trimesters: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(4): 389-92.

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg

Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie

Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding

Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving

Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden

Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur

Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

