

Gezondheidsraad

Juridische aspecten van prenatale screening

Achtergronddocument bij Prenatale screening



Juridische aspecten van prenatale screening

Achtergronddocument bij Prenatale screening

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. A16/04, 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 achtergronddocument downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Juridische aspecten van prenatale screening, achtergronddocument bij Prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/04.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-090-7

Inhoud

1	Inleiding	4
2	Informed consent	4
3	Recht op niet-weten en weten	6
4	Rechten van de vader en/of verwekker	6
5	Juridische status ongeborene	7
6	Wet op het bevolkingsonderzoek	9
7	Wet op bijzondere medische verrichtingen	10
8	Conclusie	11
	Literatuur	12

Juridische aspecten van prenatale screening

1 Inleiding

In dit achtergronddocument wordt een aantal aspecten van het juridisch kader voor prenatale screening nader toegelicht. Het opent met een beschrijving van de rechtspositie van de zwangere vrouw, de rechten van de vader en/of verwekker en de status van de ongeborene. Vervolgens wordt een tweetal wetten besproken die van belang zijn voor de inrichting van een landelijk programma voor prenatale screening.

2 Informed consent

Het recht om gevrijwaard te blijven van inbreuken op de lichamelijke integriteit is vastgelegd in artikel 11 van de Grondwet (Gw). Het geniet eveneens grondwettelijke bescherming als onderdeel van artikel 10 van de Grondwet (eerbiediging en bescherming van de persoonlijke levenssfeer) en het wordt beschermd door artikel 8 van het Europees Verdrag voor de bescherming van de rechten van de mens en de fundamentele vrijheden (EVRM; art. 8 betreft respect voor privéleven). Het omvat niet alleen een recht om gevrijwaard te blijven van inbreuken op de integriteit door de overheid maar ook door bijvoorbeeld artsen. Het behelst bovendien een recht om over het eigen lichaam te beschikken.

Artikel 11 van de Grondwet wordt in de gezondheidsrechtelijke literatuur primair gezien als afweerrecht. Als zodanig omvat het een recht op informatie en

het recht om zich op basis daarvan te kunnen verzetten tegen een medische ingreep, het beginsel van *informed consent*. Dit beginsel is een kernbepaling van de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (hierna: WGBO), die onderdeel is van het Burgerlijk Wetboek (BW). De WGBO bevat de belangrijkste rechten en plichten van cliënten in de zorg jegens de hulpverlener. Deze wet is ook van toepassing op de (behandelings)overeenkomst tussen een verloskundig zorgverlener (verloskundige, gynaecoloog en huisarts) en de zwangere vrouw, ook als het hierbij gaat om handelingen in het kader van het landelijk programma prenatale screening.

Het beginsel van *informed consent* bestaat uit een informatieplicht (art. 7:448 BW) en een toestemmingsvereiste (art. 7:450 BW). De informatieplicht houdt in dat de verloskundig zorgverlener de zwangere vrouw op begrijpelijke wijze – desgewenst schriftelijk – informeert over een geneeskundig onderzoek of behandeling en haar daarbij, als dat mogelijk is, een aantal gelijkwaardige alternatieven voorlegt waaruit de zwangere vrouw een keuze kan maken. Ook niet behandelen is daarbij een alternatief.

Bij prenatale screening gaat het om een ongevraagd open aanbod zonder dat sprake is van een medische indicatie. Op grond van de wetsgeschiedenis wordt er in de literatuur, als ook in de eerdere adviezen van de Gezondheidsraad, aangenomen dat er voor een dergelijk aanbod andere eisen gelden ten aanzien van de informatieplicht en het toestemmingsvereiste dan voor curatieve zorgverlening.¹⁻³ Zo is voor de uitvoering van prenatale screening expliciete toestemming vereist. De toestemmingseis ziet niet alleen op het ondergaan van onderzoek of behandeling, maar tevens op het aangereikt krijgen van informatie daarover – een samenvoeging van het recht op informatie (art. 7:448 BW) en het recht op niet-weten (art. 7:449 BW).⁴

Het maken van een weloverwogen keuze voor screening vraagt om bedenktijd.^{5,6} Op dit moment bestaat het huidige prenatale screeningprogramma op aangeboren afwijkingen uit drie fases, te weten a) de fase waarin de zorgverlener die de zwangere vrouw begeleidt vraagt of de zwangere vrouw informatie wil ontvangen over prenatale screening; b) de fase waarin het aanbieden van informatie tot doel heeft de zwangere vrouw een keuze te bieden tussen wel of niet gebruik maken van de prenatale screening; c) de fase na het constateren van een verhoogde kans op een aangeboren afwijking; in deze fase heeft de informatie van de medisch specialist – bijvoorbeeld gynaecoloog, klinisch geneticus – betrekking op de mogelijke (vervolg)diagnostiek.⁴

3 **Recht op niet-weten en weten**

Het recht op informatie omvat geen plicht om informatie te ontvangen. De zwangere vrouw mag besluiten dat zij van bepaalde informatie of een uitslag verschoond wil blijven, het zogenoemde recht op niet-weten (art. 7:449 BW). In dat kader wordt van de hulpverlener verwacht dat deze de zwangere vrouw in staat stelt om aan te geven of zij bepaalde (neven)bevindingen wil vernemen of niet. Dit roept de vraag op, of in het huidige tijdsgewricht het klassieke model van *informed consent* nog volstaat. Deze problematiek is verder uitgewerkt in het achtergronddocument over Counseling.⁷

Naast het recht op niet-weten bestaat er ook een recht op weten, in de zin dat individuen het recht hebben om te weten welke gezondheidsinformatie over hen bekend is. Ook hebben zwangere vrouwen een aanspraak op toegang tot volledige, betrouwbare, tijdige informatie over hun gezondheid, waaronder de gezondheid van de vrucht.⁸ Dit recht is echter niet absoluut en kan worden beperkt voor zover dit nodig is ter bescherming van andere rechten en belangen.⁹

4 **Rechten van de vader en/of verwekker**

De verloskundig zorgverlener gaat op grond van de WGBO een behandelingsovereenkomst aan met de zwangere vrouw (art. 7:446 BW). De vader is hierbij geen contractpartij. Wat betekent dit voor zijn rechtspositie?

Het vermoeden van bloedverwantschap en de wil of de intentie van de vader van het kind komt tot uitdrukking in het huwelijk of geregistreerd partnerschap met de moeder (de zogenoemde vaderschapsregel) of via de (latere) erkenning van de ongeborene (art. 1:199 BW). Er wordt van uitgegaan dat de erkenner ook de verwekker/genetische vader is (als de erkenner een man is; het kan ook gaan om de vrouwelijke partner van de moeder van het kind). Het vaderschapsvermoeden geldt in beginsel ook wanneer de echtgenoot van de moeder heeft ingestemd met een daad die tot verwekking heeft geleid, denk hierbij aan de kunstmatige inseminatie met donorzaad.

Het beslisrecht over de foetus is in de huidige wetgeving neergelegd bij de zwangere vrouw. Dat betekent dat het primair aan de zwangere vrouw is om de vader in te lichten over de voortgang van de zwangerschap en de gezondheid van de foetus. De mogelijkheid om prenatale screening te ondergaan en het besluit tot het afbreken van de zwangerschap is aldus gebaseerd op het zelfbeschikkingsrecht van de zwangere vrouw.

Het gezag en het recht om het kind te verzorgen en op te voeden ontstaat voor de (juridische) vader pas bij de geboorte van het kind (art. 1:247 BW). Een eventuele rechtsbetrekking tussen de vader en het kind, en daarmee zeggenschap over en een informatierecht ten aanzien van het kind, ontstaat dus ook pas na de geboorte.

Na de geboorte van het kind krijgen de ouders automatisch het gezag over de geborene als zij gehuwd zijn of geregistreerd partner van elkaar zijn. In alle andere gevallen heeft de moeder alleen het gezag. In het geval van erkenning ontstaat na de geboorte een recht op informatie maar geen recht om beslissingen te nemen over de opvoeding en (medische) verzorging van het kind. Hiervoor moet bij de rechter het gezag over het kind worden aangevraagd. Dit kan voor de geboorte van het kind gebeuren.

5 Juridische status ongeborene

In het Wetboek van Strafrecht is vastgelegd dat het afbreken van een zwangerschap niet strafbaar is indien dit gebeurt door een arts in een ziekenhuis of kliniek waar de behandeling mag worden verricht volgens de Wet afbreking zwangerschap (art. 296 lid 5 Sr, zie ook art. 2 WAZ). Een abortus provocatus is tot aan de levensvatbaarheidsgrens van de foetus toegestaan – en dus niet strafbaar (art. 82a Sr) – als ‘de noodsituatie van de vrouw deze onontkoombaar maakt’ (art. 5 WAZ). In het Wetboek van Strafrecht en de Wet afbreking zwangerschap is voor de levensvatbaarheidsgrens geen wettelijk termijn opgenomen. Echter, tijdens de totstandkoming van de WAZ werd ervan uitgegaan dat een vrucht van minder dan 24 weken niet levensvatbaar is buiten het lichaam van de moeder.* Ook nu wordt hier juridisch gezien nog van uitgegaan.

Over de rechtspositie van de foetus bestaat geen overeenstemming in de literatuur. Op grond van artikel 1:2 BW ontstaat rechtspersoonlijkheid vanaf de geboorte. Het is wel mogelijk om de foetus als geboren aan te merken als het belang van de ongeborene daarom vraagt. Het kan hierbij gaan om vermogensrechtelijke (erfrecht) en niet-vermogensrechtelijke belangen, zoals kindbeschermingsmaatregelen.^{10,11}

Artikel 1:2 BW omvat de bescherming van het nog ongeboren kind. De beschermde status van de ongeborene ontstaat vanaf de verwekking. Als een ongeborene via een kunstmatige voortplantingstechniek is geconcipieerd, ontstaat de bedoelde rechtsbescherming vanaf het moment van de innesteling van

* In de Aanwijzing vervolgingsbeslissing levensbeëindiging niet op verzoek en late zwangerschapsafbreking wordt overigens wel een termijn van 24 weken genoemd als grens van levensvatbaarheid.

het embryo in de baarmoeder, omdat dan kan worden gesproken van een zwangerschap.¹² Zolang het kind zich in de buik van de moeder bevindt, is er sprake van een progressieve rechtsbescherming. Het is in het Nederlandse rechtssysteem algemeen aanvaard, dat de status van de menselijke vrucht verandert tijdens de ontwikkeling. Volgens deze leer van de toenemende beschermwaardigheid wordt beschermde status van de foetus steeds steviger naarmate de duur van de zwangerschap vordert en het kind in wording zich verder ontwikkelt. De beschermwaardigheid van de foetus is in deze opvatting niet absoluut, maar relatief.¹³ In uitzonderlijke gevallen kan de beschermwaardigheid van de foetus boven de lichamelijke integriteit van de zwangere vrouw worden geplaatst en zou een zwangere vrouw een prenataal onderzoek opgedrongen kunnen krijgen ter bescherming van de gezondheid van de foetus. Voor een dergelijke ingrijpen is een wettelijke basis vereist (art. 10 en 11 Gw en art. 8 EVRM). Bovendien dient de inbreuk in verhouding te staan tot het doel en moet dit doel niet op een minder ingrijpende manier te realiseren zijn. Binnen het huidige screeningprogramma is het moeilijk voorstelbaar dat er sprake kan zijn van een situatie waarbij een gedwongen screening kan worden gerechtvaardigd.

Het belang van een open toekomst

Prenatale screening kan conflicteren met het beginsel van een open toekomst, dat in deze context nauw verbonden is met het recht op niet-weten. Omdat de ongeborene geen rechtssubject is, kan hij of zij niet vertegenwoordigd worden door zijn toekomstige ouder(s). Zij kunnen echter wel de belangen van de ongeborene behartigen.

Hoe over het recht op niet-weten en het beginsel van een open toekomst wordt gedacht is mede afhankelijk van de betekenis die wordt gegeven aan het belang van het kind. Bij de interpretatie van het belang van het kind wordt in de literatuur onderscheid gemaakt tussen het actuele belang en het toekomstige belang.¹⁴ In de gezondheidsrechtelijke jurisprudentie wordt onder het toekomstig belang verstaan het openhouden van de mogelijkheid voor kinderen om ‘eigen’ keuzen te maken en hun ‘eigen’ ontwikkelingspad te kiezen en te voltooien.¹⁵⁻¹⁹

Bij prenatale screening op de aangeboren afwijkingen kunnen het belang van de zwangere vrouw en dat van het toekomstige kind met elkaar conflicteren. Enerzijds is er het belang van de zwangere vrouw om informatie verkrijgen die haar in staat stelt om een reproductieve keuze te maken, anderzijds is er het mogelijke belang van het kind bij niet-weten als de zwangere vrouw vervolgens (toch) besluit haar zwangerschap uit te dragen.¹³

Primair is het de verantwoordelijkheid van ouders om hun kind straks te vertellen dat er tijdens de prenatale screening een bevinding is gedaan die voor zijn (toekomstige) gezondheid van belang is. Zij dragen immers het ouderlijk gezag over het kind. Het gezag van ouders dient gerespecteerd te worden en daarmee ook de beslissingen die zij nemen over de gezondheid van hun kind. In uitzonderlijke situaties kan dit gezag echter opzij worden geschoven, bijvoorbeeld om het kind te beschermen tegen (gezondheids)schade.¹⁵⁻¹⁹

6 Wet op het bevolkingsonderzoek

Prenatale screening is juridisch gezien bevolkingsonderzoek. Bevolkingsonderzoek wordt in de Wet op het bevolkingsonderzoek (hierna: WBO) gekwalificeerd als: “geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.” (art. 1). De WBO beoogt individuen te beschermen tegen bevolkingsonderzoek dat schadelijk kan zijn voor de lichamelijke en/of geestelijke gezondheid.⁵

Een van de cruciale begrippen uit de wettelijke definitie is ‘aanbod’. De term dient ruim te worden uitgelegd.^{5,20,21} Het maakt voor het kwalificeren van screening als bevolkingsonderzoek niet uit of iemand bijvoorbeeld via een brief wordt uitgenodigd om deel te nemen, of dat diegene om een screening verzoekt naar aanleiding van wervende teksten op internetwebsites of handelsreclame.²²

Wanneer een screening valt binnen de definitie bevolkingsonderzoek dan geldt voor bepaalde categorieën een vergunningplicht (art. 3 WBO). Dit betreft het aanbieden en verrichten van bevolkingsonderzoek met ioniserende straling, bevolkingsonderzoek naar (risico-indicatoren voor) kanker en/of naar (risico-indicatoren voor) ernstige onbehandelbare ziekten (art. 2 WBO). Blijkens de Memorie van Toelichting heeft de wetgever bij deze laatste categorie nadrukkelijk gedacht aan prenatale screening op aandoeningen zoals downsyndroom en neurale buisdefecten.⁵

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven (art. 7, derde lid WBO). Het mensen in staat stellen tot het maken van een geïnformeerde keuze over het als dan niet uitdragen van de zwangerschap valt daar onder.^{22,23}

Voor het aanbieden van NIPT als vervolgonderzoek na een positieve combinatie-test is (ook) een vergunning vereist op grond van de WBO. Het standpunt

van de minister, en later ook van de Gezondheidsraad, was dat het uitmaakt of de indicatie voor prenataal onderzoek voortvloeit uit een individuele hulpvraag of dat het is ontstaan in het verlengde van een (ongevraagd) screeningsaanbod.²³ De mogelijke nadelen van prenatale screening hangen immers niet uitsluitend samen met de eerste stap – in dit geval de combinatietest - in een mogelijk langer traject van screening. Om die reden is een vergunning vereist voor het hele traject, inclusief vervolgonderzoek, in casu NIPT.²³

Volgens de definitie moet het bij bevolkingsonderzoek gaan om opsporing van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren. Beeldvormende technieken hebben een grote vlucht genomen in de zwangerschapsbegeleiding. Bij het gebruik van dergelijke technieken is het niet altijd even duidelijk naar welke ziekten of afwijkingen specifiek wordt gezocht. Bovendien is het doel van dat onderzoek niet altijd gericht op het uitsluiten van ziekten of afwijkingen, zoals bij een termijnecho, groeiecho of een liggingecho. Bij deze vormen van ongerichte screening bestaat er echter soms wel een gereede kans dat afwijkingen aan het licht komen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is. De Gezondheidsraad heeft zich in eerder advies²⁴ op het standpunt gesteld dat de WBO individuen ook moet beschermen tegen deze vormen van screening vanwege de lichamelijke en/of psychische schade die dit bij de betrokkenen kan veroorzaken. Op grond van de wetsgeschiedenis is (zeer) aannemelijk maar niet met zekerheid te zeggen dat ongerichte screening onder de definitie bevolkingsonderzoek valt.⁵ Om die reden heeft de Gezondheidsraad de minister aanbevolen om de WBO zodanig aan te passen dat dit ondubbelzinnig uit de wet volgt.²⁴

7 Wet op bijzondere medische verrichtingen

Niet alleen op basis van de WBO is soms een vergunning vereist voor het verrichten van een onderdeel van prenatale screening. De Wet op bijzondere medische verrichtingen (Wbmv) reguleert, om doelmatigheid- en kwaliteitsredenen, het aanbod van bijzondere medische verrichtingen. Vanwege de maatschappelijke, juridische of ethische aspecten kan de minister bijzondere medische verrichtingen (geheel) verbieden dan wel, bij gewichtige belangen, aan een vergunningsstelsel onderwerpen. Via het vergunningsstelsel beoogt de overheid te zorgen voor de juiste balans tussen spreiding en concentratie van bijzondere medische verrichtingen. Deze concentratie is gericht op het bundelen van kennis en vaardigheden en de besparing van kosten. De spreiding is gericht op het waarborgen van deze bijzondere zorg, zoals open hartoperaties, bepaalde orgaantransplantaties en in-vitrofertilisatie

Op grond van de Regeling aanwijzing bijzondere medische verrichtingen is ook een vergunning vereist voor klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing van complexe aard, inhoudende:

- geavanceerd prenataal ultrageluidonderzoek naar structurele foetale afwijkingen
- afname van foetaal materiaal en prenataal biochemisch, chromosoom-, en DNA-onderzoek, ten behoeve van de diagnostiek van aangeboren en erfelijke afwijkingen.

Op dit moment hebben de acht UMC's, of de daaraan gerelateerde stichtingen vergunningen voor het uitvoeren van dergelijk onderzoek en advies (Art. 2 van het Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsonderzoek; hierna Planningsbesluit). Voor het afnemen van foetaal materiaal en het uitvoeren van geavanceerd ultrageluidonderzoek naar foetale afwijkingen werken de klinisch genetisch centra onder hun verantwoordelijkheid samen met andere ziekenhuizen, bij voorkeur in regionaal verband (art. 3 Planningsbesluit).

De centra dienen volgens het Planningsbesluit zorg te dragen voor een goede registratie van het aantal onderzoeken en erfelijkheidsadviezen. Hierbij dient specifiek aandacht te worden besteed aan de registratie van gegevens over het afnemen van foetaal materiaal en het aantal gediagnosticeerde afwijkingen, en het tot stand komen van een landelijk protocol voor het bewaren en eventueel nader gebruik van lichaamsmateriaal.

8 Conclusie

Voor prenatale screening is geëxpliciteerde geïnformeerde toestemming vereist van de zwangere vrouw. Tijdens de zwangerschap is de vader en/of verwekker afhankelijk van de zwangere vrouw in hoeveel ruimte hij krijgt om mee te beslissen over de verloskundige zorg en de deelname aan prenatale screening. Er ontstaat immers pas een rechtsbetrekking tussen het (ongeboren) kind en de (juridische) vader vanaf het moment van de geboorte.

De foetus is volgens het Nederlands recht geen rechtssubject. Het is wel beschermwaardig.¹¹ Het heeft hiermee echter noch een recht om gevrijwaard te blijven van zwangerschapsafbreking en noch (een absoluut) recht op leven.

Voor de inrichting van het programma prenatale screening is het van belang dat voor sommige onderdelen van prenatale screening volgens de huidige wetgeving een vergunning noodzakelijk is.

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Prenatale screening (2). Downsyndroom, neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatienr. 2004/06.
 - 2 Drewes YM, Meesters JP, Gussekloo J, Middelkoop BJC, Hendriks AC. Tuchtrechtuitspraken over screening en preventieve diagnostiek. Ned Tijdschr Geneesk; 2009; (153): A233.
 - 3 Hellemond RE van, Drewes YM, Hendriks AC. Zelfbeschikking en publieke gezondheid, met bijzondere aandacht voor de WPG en WBO. Achtergrondstudies Zelfbeschikking in de zorg. Den Haag: ZonMw; 2013.
 - 4 Hellemond RE van, van Os ECC, Hendriks AC, Breuning MH. Prenatale screening in het licht van zelfbeschikking. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht; 2012; (6): 463-74.
 - 5 Regels betreffende bevolkingsonderzoek (Wet op het bevolkingsonderzoek). 21264, nr. 3 (MvT). Tweede Kamer, 1988-1989, Den Haag: Staten Generaal.
 - 6 Minister van Justitie, Staatssecretaris van VWS aan Tweede Kamer der Staten-Generaal, over wijziging van het Burgerlijk Wetboek en enige andere wetten in verband met de opnemng van bepalingen omtrent de overeenkomst tot het verrichten van handelingen op het gebied van de geneeskunst. 21561, nr.3 (MvT)Tweede Kamer, 1989-1990, Den Haag: Staten Generaal.
 - 7 Gezondheidsraad. Achtergronddocument Counseling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/08.
 - 8 EHRM 26 mei 2011, R.R. t. Polen. nr. 27617104.
 - 9 EHRM 14 december 2010, Ternovszky t. Hongarije. nr. 67545/09.
 - 10 Rb. Limburg 19 januari 2015, ECLI:NL:RBLIM:2015:2187.
 - 11 Prenatale kinderbescherming en de rol van de overheid. Den Haag: Jeugdbescherming RSJ, 2015.
 - 12 Heerkens R. De juridische implicaties van ectogenese voor het toekomstige kind en zijn ouders. FJR; 2014; 68; (11): 292-7.
 - 13 Gezondheidsraad. NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/34.
 - 14 Freeman M. A Commentary on the United Nations Convention on the Rights of the Child, Article 3: The Best Interests of the Child. Martinus Nijhoff Publishers 2007.
 - 15 Graaf J de, Limbeek MMC, Bahadur NN, Meij N van der. De toepassing van het internationaal verdrag inzake de Rechten van het kind in de Nederlandse rechtspraak. Nijmegen: Stichting Ars Aequi; 2012.
 - 16 Rb. Zutphen 31 juli 2007, ECLI:NL:RBZUT:2007:BB0833.
 - 17 Rb. Breda 14 mei 2012, ECLI:NL:RBBRE:2012:BW6286.
 - 18 Hof Amsterdam 31 augustus 2010, ECLI:NL:GHAMS:2010:BO1064.
 - 19 Rb. Zwolle 4 maart 2011, ECLI:NL:RBZLY:2011:BP6936.
 - 20 IGZ. Toezicht op preventief medisch onderzoek. Den Haag: IGZ, 2008.
-

- 21 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (7); de begrippen ‘aanbod’ en ‘medische indicatie’. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/02WBO.
- 22 Gezondheidsraad. Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatienr. 2001/11.
- 23 Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/35.
- 24 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: knelpunten in de toepassing - voorstellen ter verbetering. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/04WBO.

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?



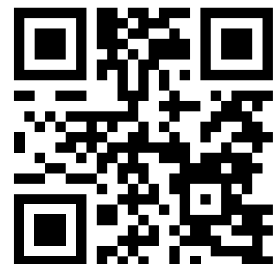
Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



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.



Gezondheidsraad

NIPT en de screening op aangeboren afwijkingen

Achtergronddocument bij Prenatale screening



NIPT en de screening op aangeboren afwijkingen

Achtergronddocument bij Prenatale screening

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. A16/05, 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 achtergronddocument downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. NIPT en de screening op aangeboren afwijkingen, achtergronddocument bij Prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/05.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-093-8

Inhoud

1	Inleiding	4
1.1	Wat is NIPT?	4
1.2	De ontwikkeling van NIPT-technologie	5
2	Discrepante resultaten	7
2.1	Discrepante resultaten ten gevolge van de omvang van de foetale fractie	8
2.2	Discrepante resultaten ten gevolge van de origine van het cfDNA	8
3	De klinische validiteit van NIPT voor het opsporen van aneuploidieën	10
3.1	Conclusies van klinische validatiestudies en meta-analyses	12
3.2	Vergelijking tussen NIPT en de combinatietest	18
3.3	NIPT en de kans op <i>test failure</i>	20
4	Toepassing van NIPT om subchromosomale en monogene afwijkingen op te sporen	22
4.1	Subchromosomale afwijkingen	22
4.2	Monogene aandoeningen	24
5	NIPT en vervolgonderzoek	25
	Literatuur	26

NIPT en de screening op aangeboren afwijkingen

1 Inleiding

Dit document bespreekt de stand van wetenschap over screening op aangeboren afwijkingen door middel van een niet-invasieve prenatale test (*Non-invasive Prenatal Test*, NIPT). De literatuur over dit onderwerp is te omvangrijk om volledig te analyseren. Dit stuk is daarom gebaseerd op meta-analyses, reviews en *key papers* (publicaties die in reviews en door commissieleden als belangrijk worden bestempeld, bijvoorbeeld omdat zij een technologische doorbraak beschrijven of een grote groep patiënten omvatten). Om literatuur te verzamelen is de PubMed database tot juni 2016 doorzocht met behulp van de zoektermen [nipt OR non invasive prenatal test] en [cfDNA screening]. Ook is wetenschappelijke en grijze literatuur aangeleverd door commissieleden, van de websites van instanties en uit de literatuurlijst van belangrijke papers gehaald (*snowballing*). De technologie op het gebied van NIPT ontwikkelt zich zo hard dat de technische informatie al snel verouderd zal zijn. De commissie zal zich daarom vooral richten op de klinische data en niet op welke techniek het beste gebruikt kan worden.

1.1 Wat is NIPT?

NIPT staat voor 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 vlokentest). NIPT

analyseert kleine fragmenten DNA in het bloedplasma. Een deel van dit cel-vrije DNA (cfDNA) bij een zwangere vrouw is afkomstig van de placenta.^{3,4} Dit wordt de *cell-free fetal fraction* (cffDNA) of de foetale fractie (ff) genoemd. De foetale fractie bevat het hele foetale genoom.⁵ Er zijn individuele verschillen in de hoeveelheid cfDNA in het plasma van zwangere vrouwen en ook in de omvang van de foetale fractie. Gemiddeld worden waarden van rond de 10 procent gerapporteerd. De foetale fractie neemt toe naarmate de zwangerschap vordert.⁶ De wetenschappelijke literatuur wordt vaak de term cfDNA of cffDNA screening gebruikt in plaats van NIPT. In dit achtergronddocument gebruikt de commissie omwille van de leesbaarheid de term NIPT.

1.2 De ontwikkeling van NIPT-technologie (gereviewd door^{1, 2)})

In 1997 lieten Lo e.a. zien dat DNA afkomstig van de foetus aanwezig is in het maternale bloedplasma.³ Vervolgens werd aangetoond dat het foetale DNA uit kortere fragmenten bestaat dan het maternale DNA en dat het overgrote deel binnen een uur na de bevalling wordt afgebroken.^{3,9} Na enkele dagen is de foetale fractie geheel verdwenen uit het plasma van de moeder.¹¹ Dit betekent dat de foetale fractie in het bloed van de zwangere vrouw niet van een eerdere zwangerschap afkomstig kan zijn, wat van groot belang is voor prenatale diagnostiek en screening.

De eerste toepassingen van NIPT waren gebaseerd op het detecteren van paternale DNA-sequenties afkomstig van de foetus in het plasma van de moeder. Een voorbeeld hiervan is de Rhesus D-typing,^{12,13} die in Nederland sinds 2011 in het prenatale screeningsprogramma is opgenomen.

In 2007 werd voor het eerst beschreven hoe NIPT trisomieën kon opsporen met behulp van een telmethode: digital PCR.^{14,15} In 2008 verschenen twee studies waarin werd aangetoond dat door middel van *Massively Parallel Sequencing* (MPS) trisomieën kunnen worden opgespoord.^{16,17} Deze technologie, waarmee voor het eerst snel en tegen relatief lage kosten het hele genoom kan worden gesequenced op basis van kleine hoeveelheden DNA, maakte de klinische toepassing van NIPT mogelijk voor het detecteren van aneuploidieën (genoommutaties waarbij in een celkern één of meer chromosomen ontbreken of te veel zijn); zie voor meer informatie box 1. De eerste commerciële tests op basis van MPS kwamen in 2011 op de markt.

In 2010 werd het *proof-of-principle* geleverd dat met behulp van MPS uit het cffDNA en de sequenties van de parentale genomen de gehele sequentie van een foetaal genoom afgeleid kan worden.⁵ Dit betekent dat in principe een groot aantal genetische afwijkingen van de foetus met NIPT zou kunnen worden opge-

spoord. Inmiddels zijn ook NIPT-technologieën in ontwikkeling waarvoor geen sequencing nodig is.

Box 1 NIPT-methodes die gebruikt worden voor het opsporen van genetische afwijkingen (gereviewed door^{1,2})

Om te deduceren of een foetus een (sub)chromosomale afwijking heeft, wordt met behulp van kwantitatieve analyses bepaald of er sprake is van onder- of oververtegenwoordiging van bepaalde sequenties in het cfDNA (*DNA counting technologies*).

Bijvoorbeeld: een foetus met trisomie 21 heeft verhoudingsgewijs meer DNA afkomstig van chromosoom 21, dat daarom oververtegenwoordigd is in het totale cfDNA. Door nauwkeurig te bepalen welke fractie van het cfDNA afkomstig is van chromosoom 21 en dit te vergelijken met een referentiewaarde kan afgeleid worden dat er sprake is van een trisomie. Een afwijking van de referentiewaarde kan zowel van de moeder als van de foetus afkomstig zijn. Het feit dat de foetale fractie slechts een klein deel van het cfDNA vormt betekent dat de ruis van het maternale component aanzienlijk is. Voor een betrouwbaar resultaat van NIPT, moet de foetale fractie van het cfDNA voldoende zijn, vaak wordt een waarde van 4 procent aangehouden. Bij tien weken zwangerschap is de foetale fractie meestal voldoende.⁶

Om paternale sequenties bij de foetus te detecteren kan eenvoudigweg naar de aan- of afwezigheid van de sequenties gekeken worden. Het is gecompliceerder om te achterhalen of maternale DNA sequenties aan de foetus zijn doorgegeven, omdat het cfDNA vooral maternaal DNA bevat.

Massively Parallel Sequencing

Na een amplificatiestap worden miljoenen cfDNA fragmenten tegelijk (deels) gesequenced. Vervolgens worden de fragmenten (*reads*) in kaart gebracht (*mapped*) aan de hand van een referentiegenoom en wordt het aantal fragmenten (*tags*) per chromosoom geteld. Een onder- of oververtegenwoordiging van het aantal *tags*, uitgedrukt als een z-score of *normalised chromosome value (NCV)* impliceert dat er sprake is van een aneuploidie. In het geval van een foetus met een trisomie 21 is er een kleine oververtegenwoordiging van *tags* afkomstig van chromosoom 21. De detectiegraad is afhankelijk van het aantal *reads*, met andere woorden de dekkingsgraad (*depth*) van de sequencing en de omvang van de foetale fractie.

Targeted sequencing/array

Deze techniek bevat een extra amplificatiestap die alleen gericht is op (delen van) de chromosomen die worden geanalyseerd. Daarna vindt sequencing plaats analoog aan MPS. Aan de hand van het resultaat van sequencing en de gemeten foetale fractie berekent een algoritme of er oververtegenwoordiging van bepaalde sequenties is ten opzichte van een referentiechromosoom. Een voordeel ten opzichte van MPS is dat er minder gesequenced hoeft te worden, wat op dit moment nog kostenbesparend is. Ook zou makkelijker een hogere dekkingsgraad behaald kunnen worden. Een nadeel is dat fout-positieve uitslagen kunnen worden veroorzaakt door maternale CNVs (*copy number variants*) op de target- of referentiechromosomen.^{7,8} Deze methode is recent aangepast om gebruik te maken van *array* technologie in plaats van sequencing. Dat houdt in dat na de amplificatiestap hybridisatie van de producten met complementaire sequenties op een chip plaatsvindt. De hoeveelheid gehybridiseerde moleculen kan gekwantificeerd worden en hiermee kan bepaald worden of er oververtegenwoordiging van bepaalde sequenties is.

Targeted SNP analyse

Bij deze techniek worden alleen bepaalde sequenties die SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*, basen van DNA die veelal verschillen tussen individuen) bevatten op de chromosomen die worden geanalyseerd geamplificeerd voordat MPS wordt toegepast. De parentale sequenties en kennis over de recombinatiefrequentie van chromosomen worden gebruikt om te bepalen welke combinaties van SNPs de foetus zou kunnen hebben. Het algoritme berekent vervolgens aan de hand van de sequencing resultaten voor iedere hypothetische combinatie van SNPs de kans dat de foetus deze heeft. Vervolgens kan de kans op een aneuploidie afgeleid worden.

2 Discrepante resultaten

De ‘gouden standaard’ waarmee NIPT vergeleken wordt, is het resultaat van diagnostische tests: cytogenetische tests op materiaal verkregen uit vruchtwaterpuncties of vlokentests. Wanneer de uitslag hiermee niet overeenkomt, is er sprake van een discrepantie tussen de uitslag van de test en het genotype van de foetus. Er zijn twee hoofdoorzaken voor discrepante resultaten van NIPT:

- 1 Kwalitatief slechte test. Dit kan te wijten zijn aan onvoldoende foetaal cel-vrij DNA of bepaalde testkarakteristieken.
- 2 Discrepancies door een verschil tussen de samenstelling van het cel-vrije DNA en het DNA van de foetus.

2.1 Discrepante resultaten ten gevolge van de omvang van de foetale fractie

NIPT geeft niet bij alle zwangere vrouwen resultaat. Wanneer een niet-interpreteerbare uitslag niet te herleiden is tot technische fouten, is de oorzaak meestal een te lage foetale fractie van het cel-vrije DNA. De omvang van de foetale fractie vertoont individuele variatie en neemt toe met de zwangerschapsduur, met 0,1 procent per week tussen de tien en twintig weken van de zwangerschap en met 1 procent per week na de twintigste week.^{6, 18} Er is een negatieve correlatie tussen maternaal gewicht en/of *body mass index* (BMI) en de omvang van de foetale fractie.^{6,19,20} Er is ook een verband tussen de omvang van de foetale fractie en aneuploidieën. Rava e.a. toonden aan dat de foetale fractie bij trisomie 21 hoger is dan bij euploïde foetussen, terwijl zij bij foetussen met trisomie 18, 13 en 45, X (het syndroom van Turner, waarbij bij slechts een X chromosoom aanwezig is in plaats van een paar geslachtschromosomen) juist lager is.²¹ Uit klinische validatiestudies blijkt dat er een grotere kans is op trisomie 18 of 13 bij de foetus wanneer de foetale fractie laag is.^{22,23} De omvang van de foetale fractie is gecorreleerd aan serum markers PAPP-A en hCG^{19,24} die samenhangen met de omvang van de placenta. Het feit dat de placenta kleiner is bij een foetus met trisomie 13 of 18 kan een verklaring zijn voor de lagere foetale fracties bij deze zwangerschappen.²¹ Daarnaast is de basensamenstelling (AT versus CG content) van deze chromosomen anders dan dat van chromosoom 21, wat de sequencing beïnvloedt.²⁵

2.2 Discrepante resultaten ten gevolge van de origine van het cfDNA (gereviewed in²⁶⁻²⁸)

Confined placental mosaicism (CPM)

Een positieve NIPT voor trisomie 21, trisomie 18, trisomie 13, of een ander chromosoom terwijl de foetus euploïd is (een normaal aantal chromosomen heeft) kan verschillende oorzaken hebben. De meest voorkomende is mosaïcisme van de placenta (placentamozaïek of *confined placental mosaicism*, CPM). CPM wordt waargenomen in 1-2 procent van vlokkentests.^{29,30} Het is geassocieerd met

zwangerschapscomplicaties zoals intra-uteriene groei beperking, intra-uteriene sterfte en perinatale morbiditeit.^{29, 31} Soms kunnen er toch afwijkingen zijn bij een euploëde foetus met CPM, bijvoorbeeld als de foetus twee chromosomen 6, 7, 11, 14 of 15 van dezelfde ouder heeft (*uniparental disomy*), omdat op deze chromosomen de genexpressie van vader en moeder verschillend gereguleerd is.³⁰ Een discrepant negatieve NIPT kan worden veroorzaakt door mosaïcisme waarbij de foetus is aangedaan, maar de buitenste laag van de placenta (de cytotrophoblast) niet.^{32,33} Dit komt zelden voor, volgens Van Opstal e.a. bij naar schatting 2 procent van alle gevallen trisomie 21 en 7 procent van alle gevallen trisomie 18.³³

Een genoombreed MPS-platform kan behalve trisomie 21, 18, 13 en SCA's ook andere aneuploidieën detecteren. Meestal gaat het bij andere aneuploidieën om CPM, soms is er sprake van mosaïcisme bij de foetus. Volledige aneuploidieën van andere chromosomen leiden meestal tot een vroege miskraam. Brady e.a. beschrijven een reeks van 4.000 zwangerschappen waarbinnen 52 gevallen trisomie 21, trisomie 18 (waaronder twee partiële trisomie 18) en trisomie 13 en 13 andere aneuploidieën met NIPT werden gevonden.^{27,34} In 8 van deze 13 gevallen is een vruchtwaterpunctie gedaan. In 2 gevallen was er sprake van mosaïcisme bij de foetus, in 6 gevallen was de foetus niet aangedaan.

In Nederland wordt NIPT vooralsnog alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek, de TRIDENT studies, aangeboden. De data uit de TRIDENT-1 studie, waarbij vrouwen met een verhoogde kans uit de combinatietest voor NIPT kunnen kiezen, geven een indruk van het aantal nevenbevindingen binnen een hoog-risico groep. Tijdens de eerste vijf maanden van de TRIDENT-1 studie deden 1.211 zwangere vrouwen bij wie uit de combinatietest een kans op een kind met een trisomie van groter of gelijk aan 1:200 kwam en 179 zwangere vrouwen op grond van medische geschiedenis mee aan NIPT.³⁵ In 99,3 procent van de gevallen (1.380/1.390) lukte NIPT bij de eerste bloedafname. Bij 6 van de 10 vrouwen bij wie de eerste test mislukte, lukte NIPT alsnog na een tweede afname. Een vrouw die vervolgens koos voor een invasieve test en 3 vrouwen bij wie de test nogmaals mislukte, bevielen van een chromosomaal normaal kind. Bij 3,0 procent van de deelnemers met een NIPT uitslag (42/1.386) was er een aanwijzing voor trisomie 21, 18 of 13.

Bij de TRIDENT-1 studie werden alle chromosomen gesequenced, maar maakten twee van de acht deelnemende klinisch genetische centra gebruik van analysefilters, waardoor alleen data van chromosomen 21, 18 en 13 werden geanalyseerd. Andere centra hanteerden een *whole genome* analyse. Bij 1,4 procent van de deelnemende vrouwen (19/1.386) werd een andere chromosomale

afwijking gevonden dan trisomie 21, 18 en 13. Dit was 1,7 procent (19/1.076) van de groep zwangere vrouwen waarbij genoombreed geanalyseerd werd.

Voormalige tweelingzwangerschap (vanishing twin)

Een andere oorzaak voor een discrepante NIPT is een *vanishing twin*, een tweelingzwangerschap waarbij een van de twee foetussen verloren is gegaan, maar wel DNA aan de foetale fractie heeft bijgedragen.^{26,27} Wanneer er bij deze foetus sprake was van een trisomie kan dat een discrepante uitslag veroorzaken.

Maternale cfDNA afwijkingen

Ook het maternale cfDNA kan discrepante resultaten veroorzaken. Mosaïcisme van het maternale bloed en maternale chromosoomafwijkingen en goedaardige *copy number variations (CNVs)* kunnen een positief cfDNA resultaat geven.⁷ Daarnaast kunnen bepaalde vormen van kanker bij de moeder leiden tot een afwijkende cfDNA uitslag.^{36,37}

3 De klinische validiteit van NIPT voor het opsporen van aneuploidieën

In 2011 werden de eerste grootschalige klinische validatiestudies voor NIPT uitgevoerd onder zwangere vrouwen met een verhoogde kans op een foetus met een trisomie. Over deze groep is inmiddels een substantiële hoeveelheid wetenschappelijke literatuur beschikbaar.²² Een kleiner aantal studies, maar met een zeer groot aantal deelnemers, is uitgevoerd onder een algemene populatie zwangere vrouwen.^{23,38-42} Gezien de omvang van de literatuur heeft de commissie ervoor gekozen om zich vooral te baseren op de meta-analyses die het onderzoek naar NIPT omvatten.

Er zijn drie recente meta-analyses naar NIPT voor trisomieën verschenen. De meta-analyse van Gil e.a. omvat alle literatuur verschenen tussen 2011 en 4 januari 2015.²² Onderzoeken waarbij het laboratorium bekend was met het foetale karyotype of de zwangerschapsuitkomst, werden geëxcludeerd. In totaal werden 37 studies in de meta-analyse geïnccludeerd. Al deze studies maakten gebruik van een van de hier beschreven technieken voor NIPT: MPS, targeted MPS, of SNP-analyse (een minderheid).

Taylor-Phillips e.a. publiceerden in 2016 een meta-analyse over NIPT voor het detecteren van trisomieën die in opdracht van de Britse National Health Service (NHS) is uitgevoerd.⁴³ Deze analyse omvat alle literatuur verschenen tussen

1997 en 1 april 2015. In totaal werden 41 studies geïnccludeerd. Ook deze studies maakten gebruik van een van de hier beschreven technieken voor NIPT: MPS, targeted MPS, of SNP-analyse. De belangrijkste verbeteringen van deze analyse ten opzichte van de analyse van Gil e.a. zijn: 1) dat twee grote cohortstudies die in 2015 verschenen, zijn geïnccludeerd en 2) dat er een robuustere analysemethode gebruikt is om de testeigenschappen te berekenen (bivariate analyse). Met deze methode is de kans groter dat de nauwkeurigheid van de test wordt overschat dan dat deze wordt overschat.

Mackie e.a. publiceerden in 2016 een meta-analyse over NIPT voor het bepalen van geslacht, Rhesus D-status, trisomie 21, 18 en 13, en monosomie X bij eenlingzwangerschappen.⁴⁴ Deze analyse omvat alle literatuur verschenen tussen 1997 en april 2015. Alleen cohortstudies werden geïnccludeerd om het risico op *bias* te verkleinen. Alleen studies met een referentiestandaard, waarbij bij alle deelnemers het NIPT-resultaat was vergeleken met het karyotype of het fenotype bij geboorte, werden geïnccludeerd. Verder werd, behalve voor trisomie 13, een robuuste analysemethode (bivariate analyse) gebruikt.

Caveats zijn volgens de meta-analyses dat in veel onderzoeken vrouwen ook na het eerste trimester werden geïnccludeerd, wanneer de foetale fractie hoger is en NIPT nauwkeuriger is.^{22,43} Verder was er in een substantieel aantal studies een risico op *bias* om verschillende redenen, zoals: de manier waarop deelnemers werden geselecteerd, de financiering van de studie door bedrijven, de opzet van de studie (met name omdat niet in alle gevallen een cfDNA resultaat verkregen werd, door incomplete *follow-up*, of omdat niet op dezelfde manier uitkomsten bepaald werden).⁴³ Er was een risico op publicatiebias van positieve resultaten.⁴³ Ten slotte was een zwak punt bij veel studies de rapportage van de oorzaken van discrepant positieve uitslagen, discrepant negatieve uitslagen, en *test failure*.⁴⁴ Sommige studies onderzochten deze resultaten grondig en rapporteerden over alle gevallen, terwijl andere studies *test failure* als fout-negatief beschreven, waarbij vaak een lage foetale fractie werd aangehaald, of er helemaal niet over rapporteerden.

In 2015 zijn de resultaten van twee grote cohortstudies verschenen die hier apart worden samengevat.^{23,45} De commissie heeft deze uitgelicht omdat zij een indicatie geven van hoe NIPT zou presteren in een screeningsetting: zij waren in zeer grote cohorten zwangere vrouwen (>15.000) uitgevoerd, de opzet was prospectief, en de studiepopulatie bestond geheel of gedeeltelijk uit vrouwen zonder vooraf verhoogd risico.

De cijfers van de belangrijkste studies naar de klinische validiteit van NIPT zijn in samengevat in tabel 1.

3.1 Conclusies van klinische validatiestudies en meta-analyses

Trisomie 21

Gil e.a. berekenen op grond van 24 studies (22.659 zwangerschappen) dat NIPT een sensitiviteit (het percentage terecht-positieve uitslagen onder de aangedane zwangerschappen) van meer dan 99 procent en een false positive rate (FPR, aantal fout-positieve uitslagen onder de niet-aangedane zwangerschappen) van 0,09 procent heeft (tabel 1) voor het opsporen van trisomie 21.²² De heterogeniteit tussen studies was laag: slechts drie studies detecteerden minder dan 100 procent trisomie 21. Vijf van de studies (n = 8.742 zwangerschappen) zijn uitgevoerd onder een algemene populatie zwangere vrouwen.³⁸⁻⁴² Ook in deze subpopulatie was de sensitiviteit nabij de 100 procent bij een FPR van 0,08 procent.

Taylor-Phillips e.a. berekenen op grond van 40 studies (>130.000 zwangerschappen) dat NIPT een sensitiviteit van ruim 99 procent en een specificiteit van bijna 100 procent heeft voor trisomie 21 (tabel 1).⁴³ Wanneer alleen de algemene populatie wordt geanalyseerd, is de sensitiviteit 96 procent; wanneer alleen studies waarbij de test in de gehele populatie in het eerste trimester is afgenomen worden geanalyseerd, is de sensitiviteit 96 procent. In alle gevallen is de specificiteit bijna 100 procent.

Mackie e.a. berekenen op grond van 31 studies (148.344 zwangerschappen) dat NIPT een sensitiviteit van 99,4 procent en een specificiteit van 99,9 procent heeft voor trisomie 21 (tabel 1).⁴⁴ De gebruikte NIPT-technologie en de populatie prevalentie van trisomie 21 hadden geen invloed op de testeigenschappen.

Zhang e.a. onderzochten NIPT in 112.669 zwangerschappen in een gemengde hoogrisico- en algemene obstetrische populatie. De test werd in de meeste gevallen uitgevoerd als tweede screeningstest in het tweede trimester (gemiddeld bij 18,4 weken).⁴⁵ NIPT had voor trisomie 21 een sensitiviteit van rond de 99 procent, een specificiteit van bijna 100 procent en een positief voorspellende waarde (de kans dat een positieve uitslag juist is) van ongeveer 92 procent.

Norton e.a. onderzochten NIPT in 15.841 zwangerschappen uit een algemene populatie zwangere vrouwen in het eerste trimester (gemiddeld bij 12,5 weken).²³ NIPT had voor trisomie 21 een sensitiviteit van 100 procent (95 procent *confidence interval* van 90-100 procent). De specificiteit was bijna 100 procent. De positief voorspellende waarde was ruim 80 procent in de gehele populatie en 50 procent in een laagrisico-subpopulatie met een kans van minder dan 1:270 uit de combinatietest.²³

Trisomie 13 en 18

Het is moeilijker om de testeigenschappen van NIPT te bepalen voor trisomie 13 en 18 dan voor trisomie 21, omdat deze aandoeningen minder vaak voorkomen. Daardoor is de berekende sensitiviteit minder nauwkeurig (heeft grotere *confidence intervals*).

Gil e.a. berekenen op grond van 21 studies (21.695 zwangerschappen) dat NIPT een sensitiviteit van 96 procent en een FPR van 0,07 procent heeft voor trisomie 18, en op grond van 18 studies (18.198 zwangerschappen) dat NIPT een sensitiviteit van 91 procent en een FPR van 1,13 procent heeft voor trisomie 13 (tabel 1).²² De heterogeniteit tussen studies is groter voor trisomie 18 en trisomie 13 dan voor trisomie 21.

Taylor-Phillips e.a. berekenen op grond van 33 studies dat NIPT een sensitiviteit van rond de 87 procent en een specificiteit van bijna 100 procent heeft voor trisomie 18 en op grond van 24 studies dat cfDNA een sensitiviteit van 97 procent, en een specificiteit van bijna 100 procent heeft voor trisomie 13 (tabel 1).⁴³ Wanneer alleen de algemene populatie wordt geanalyseerd, is de sensitiviteit 97 procent voor trisomie 18 en 78 procent voor trisomie 13; wanneer alleen studies waarbij de test in de gehele populatie in het eerste trimester is afgenomen worden geanalyseerd, is de sensitiviteit 93 procent voor trisomie 18 en 85 procent voor trisomie 13. In alle gevallen is de specificiteit bijna 100 procent. Ook uit deze analyse wordt duidelijk dat de resultaten voor trisomie 18 en trisomie 13 een grotere heterogeniteit hebben dan de resultaten voor trisomie 21.

Mackie e.a. berekenen op grond van 24 studies (146.940 zwangerschappen) dat NIPT een sensitiviteit van 97,7 procent en een specificiteit van 99,9 procent heeft voor trisomie 18 (tabel 1).⁴⁴ De gebruikte NIPT-technologie en de populatieprevalentie van trisomie 18 hadden geen invloed op de testeigenschappen.

Mackie e.a. berekenen op grond van 16 studies (134.691 zwangerschappen) dat NIPT een sensitiviteit van 90,6 procent en een specificiteit van 100 procent heeft voor trisomie 13 (tabel 1).⁴⁴ Bivariate analyse was voor trisomie 13 niet mogelijk.

Zhang e.a. rapporteren op grond van 112.669 zwangerschappen een sensitiviteit van 98 procent, een specificiteit van bijna 100 procent en een positief voorspellende waarde van 76,61 procent voor trisomie 18 en een sensitiviteit van 100 procent, een specificiteit van bijna 100 procent en een positief voorspellende waarde van 85,27 procent voor trisomie 13 (tabel 1). Deze resultaten wijken af van de resultaten van de meta-analyses, NIPT lijkt beter te presteren. Daar kunnen meerdere oorzaken voor zijn. Bij deze studie is voor 3.212 vrouwen (2,18 procent) de test herhaald omdat de eerste ronde geen resultaat gaf. In het artikel

wordt niet aangegeven of dit invloed heeft gehad op de detectie van trisomie 18 en trisomie 13.⁴⁵ Daarnaast zijn de meeste vrouwen door Zhang e.a. in het tweede trimester getest (gemiddeld bij 18,5 weken). Dan is de foetale fractie naar verwachting hoger dan in het eerste trimester, wat een nauwkeuriger resultaat zou kunnen geven. Uit de meta-analyse van Taylor-Philips e.a. blijkt echter niet dat de sensitiviteit van NIPT substantieel lager is bij studies waarbij alle deelnemers in het eerste trimester werden getest.

De NEXT-studie omvatte niet genoeg zwangerschappen om nauwkeurige resultaten te krijgen voor trisomie 13 en 18, hoewel duidelijk is dat NIPT voor deze aneuploidieën binnen deze studie minder goed presteerde dan voor trisomie 21 (tabel 1).²³

Geslachtschromosomale aneuploidieën (numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen)

Gil e.a. analyseerden 16 studies die rapporteerden over detectie van monosomie X (XO) in 9.256 zwangerschappen (tabel 1).²² De sensitiviteit varieerde tussen 66,7 procent en 100 procent, de FPR tussen 0 procent en 0,52 procent. De gecombineerde gewogen sensitiviteit was 90 procent en de gecombineerde gewogen FPR was 0,23 procent.

Mackie e.a. berekenen op grond van 8 studies (6.712 zwangerschappen) dat NIPT een sensitiviteit van 92,9 procent en een specificiteit van 99,9 procent heeft voor monosomie X (tabel 1).⁴⁴ De gebruikte NIPT-technologie had geen invloed op de testeigenschappen.

Gil e.a. analyseren 12 studies die rapporteerden over NIPT voor andere geslachtschromosomale aneuploidieën (*sex chromosome aneuploidies, SCA's*) in 6.755 zwangerschappen (tabel 1).²² De gecombineerde gewogen sensitiviteit was 93 procent en de gecombineerde gewogen FPR was 0,14 procent. Uit de vier studies die de *failure rate* van NIPT voor de verschillende aneuploidieën onafhankelijk van elkaar rapporteerden, bleek dat deze voor SCA's substantieel hoger was dan voor trisomie 21, 18 en 13, namelijk 17,2 procent tegen 6,9 procent.

De testeigenschappen van NIPT voor SCA's zijn minder goed dan die voor trisomie 21; de sensitiviteit ligt gemiddeld tussen de 90-93 procent en de specificiteit tussen de 99,5-99,8 procent afhankelijk van het type aneuploidie.²² Gil e.a. sommen andere argumenten tegen het aanbieden van screening voor SCA's op: over het algemeen hebben deze aandoeningen een mild phenotype zonder fysieke of psychische beperkingen, in 50 procent van de gevallen is er sprake van mosaïcisme van de foetus, en in een substantieel aantal gevallen heeft de moeder

een extra X-chromosoom of is er sprake van aneuploidie van het maternale bloed.²⁴

Meerlingzwangerschappen

In Nederland betreft rond 1,6 procent van alle bevallingen een tweelinggeboorte.⁴⁶ Het kwantificeren van het aantal chromosomen door het ‘tellen’ van het DNA is in principe ook mogelijk bij tweelingzwangerschappen, maar het is technisch moeilijker. Eeneiïge (monozygote) tweelingen kunnen als eenlingen beschouwd worden aangezien zij genetisch identiek zijn. Bij twee-eiïge (dizygote) tweelingen kunnen de bijdragen van de verschillende foetussen aan het celvrije DNA uiteenlopen.^{47,48} Srinivasan e.a. schatten dat bij 10-15 procent van de tweelingzwangerschappen de foetale fractie van een van de foetussen niet boven de 4 procent komt die nodig is voor NIPT.⁴⁹ Dit kan leiden tot een fout-negatief resultaat of geen resultaat.

Gil e.a. analyseerden vijf studies die rapporteerden over NIPT bij 430 tweelingzwangerschappen.²² Zij berekenden een samengestelde sensitiviteit voor de detectie van trisomie 21 van 94 procent en een FPR van 0,23 procent (tabel 1). In 9 zwangerschappen was er sprake van een trisomie 18 en in 2 zwangerschappen van een trisomie 13. Deze werden allemaal gedetecteerd, maar er waren onvoldoende data voor een berekening.

Taylor-Phillips e.a. berekenen op grond van 4 studies een sensitiviteit van 89 procent en een specificiteit van ruim 99 procent voor trisomie 21 bij tweelingzwangerschappen.⁴³ Op grond van 2 studies berekenen zij een sensitiviteit van 73,7 procent (95 procent CI 20,2-96,9) voor trisomie 18, voor trisomie 13 waren er onvoldoende data om een berekening te maken (tabel 1).

Zhang e.a. rapporteren over 802 tweelingzwangerschappen met NIPT uitkomst, waaronder 5 zwangerschappen met een foetus met trisomie 21.⁴⁵ Deze werden allemaal gedetecteerd (100 procent) met een FPR van 0,5 procent (tabel 1), waarbij door het relatief kleine aantal zwangerschappen onduidelijk is wat de precieze sensitiviteit met *confidence intervals* is. Een soortgelijk resultaat vinden Sarno e.a. in prospectief onderzoek onder 438 tweelingzwangerschappen, waaronder 417 met NIPT-resultaat: alle 8 gevallen trisomie 21 werden gedetecteerd en 3 van de 5 gevallen trisomie 18 of 13 met een FPR van 0,25 procent.⁵⁰ Ook bij dit onderzoek is het aantal zwangerschappen te klein om precies te bepalen wat de testeigenschappen van NIPT zijn.

Tabel 1 Klinische validiteit van NIPT.

Studie	DR of sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95%CI)	PPV (indien gegeven)	Zwangerschappen (n) (indien gegeven)	Aneuploidieën (n) (indien gegeven)
		FPR (95% CI)			
<i>Trisomie 21</i>					
Meta-analyse Gil e.a. 2015 (24 studies)	99,2% (98,5-99,6)	0,09% (0,05-0,14)		22.659	1051
Meta-analyse Gil e.a. 2015 (algemene populatie, 5 studies)	100%	0,08%		8.742	57
Meta-analyse Gil e.a. 2015 (tweelingzwangerschappen, 5 studies)	93,7% (83,6-99,2)	0,23% (0,00-0,92)		430	31
Meta-analyse Taylor-Phillips e.a. 2016 (40 studies)	99,3% (98,9-99,6)	99,9% (99,9-100)		>130.000	
Meta-analyse Taylor-Phillips e.a. 2016 (algemene populatie zwangere vrouwen, 6 studies)	95,9% (87,4-98,7)	99,9% (99,8-100)	82%		
Meta-analyse Taylor-Phillips e.a. 2016 (test in eerste trimester, 7 studies)	96,0% (88,7-98,7)	99,9% (99,8-100)			
Meta-analyse Taylor-Phillips e.a. 2016 (tweelingzwangerschappen, 4 studies)	89,4% (75,0-96,0)	99,6% (99,6-99,6)			
Meta-analyse Mackie e.a. 2016 (cohortstudies met referentiestandaard, 31 studies)	99,4% (98,3-99,8)	99,9% (99,9-100)		148.344	
Zhang e.a. 2015 (gemengd hoog en laag risico)	99,17% (98,52-99,83)	99,95% (99,93-99,96)	92,19% (90,31-94,07)	112.669	726
Norton e.a. 2015 (algemene populatie)	100% (90,7-100)	99,94% (99,89-99,97)	80,9% (66,7-90,9)	15.841	38
Norton e.a. 2015 (groep met risico van <1:270 uit combinatie-test)	100% (63,1-100)	99,9% (99,9-100)	50,0% (24,7-75,3)	14.957	8

Trisomie 18

Meta-analyse Gil e.a. 2015 (21 studies)	96,3% (94,3-97,9)			21.695	389
		0,13% (0,07-0,20)			
Meta-analyse Taylor-Phillips e.a. 2016 (33 studies)	97,4% (95,8-98,4)	99,9% (99,9-100)		>130.000	
Meta-analyse Taylor-Phillips e.a. 2016 (schatting voor algemene populatie 5 studies)	86,5% (62,7-96,1)	99,8% (99,7-99,9)	37%		
Meta-analyse Taylor-Phillips e.a. 2016 (test in eerste trimester, 5 studies)	92,5% (81,4-97,2)	99,8% (99,7-99,9)			
Meta-analyse Mackie e.a. 2016 (cohortstudies met referentiestandaard, 24 studies)	97,7% (95,2-98,9)	99,9% (99,8-100)		146.940	
Zhang e.a. 2015	98,24% (94,93-99,63)	99,95% (99,94-99,97)	76,61% (70,99-82,23)	112.669	139
Norton e.a. 2015	90,0% (55,5-99,7)	100% (99,9-100)	90,0% (55,5-99,7)	15.841	9

Trisomie 13

Meta-analyse Gil e.a. 2015 (18 studies)	91,0% (85,0-95,6)			18.198	139
		0,13% (0,05-0,26)			
Meta-analyse Taylor-Phillips e.a. 2016 (24 studies)	97,4% (86,1-99,6)	99,9% (99,9-100)		>130.000	
Meta-analyse Taylor-Phillips e.a. 2016 (schatting voor algemene populatie, 5 studies)	77,5% (13,5-98,7)	100% (99,9-100)	49%		
Meta-analyse Taylor-Phillips e.a. 2016 (test in eerste trimester, 5 studies)	85,0% (77,0-90,6)	99,9% (99,8-99,9)			
Meta-analyse Mackie e.a. 2016 (cohortstudies met referentiestandaard, 16 studies)	90,6% (82,3-95,8)	100% (99,9-100)		134.691	
Zhang e.a. 2015	100% (84,56-100)	99,96% (99,95-99,97)	85,27% (83,14-87,40)	112.669	22

Norton e.a. 2015	100% (15,8-100)	100% (99,9-100%)	50,0% (6,8-93,2)	11.185	2
<i>Geslachtschromosomale aneuploidieën</i>					
Meta-analyse Gil e.a. 2015 XO	90,3% (85,7-94,2)			9.256	177
		0,23% (0,14-0,34)			
Meta-analyse Mackie e.a. 2016 XO (cohortstudies met referentie-standaard, 8 studies)	92,9% (74,1-98,4)	99,9% (99,5-99,9)		6.712	
Meta-analyse Gil e.a. 2015 andere geslachtschromosomale aneuploidieën	93,0% (85,8-97,8)			6.755	56
		0,14% (0,06-0,24)			

3.2 Vergelijking tussen NIPT en de combinatietest

Gil e.a. analyseerden twee studies die een vergelijking maakten tussen NIPT voor trisomieën en de combinatietest.^{40,41} Nicolaidides e.a. analyseerden met behulp van NIPT retrospectief bloedsamples van zwangere vrouwen die tussen 11 en 13 weken zwangerschap een combinatietest hadden ondergaan met een *cut-off* van 1:150.⁴⁰ In een totaal van 1.949 zwangerschappen waren er 10 foetussen met trisomie 21. Deze werden door beide tests gedetecteerd. De NIPT had een FPR van 0,1 procent, terwijl de combinatietest een FPR van 4,5 procent had. Quezada e.a. (dezelfde groep) voerden prospectieve screening met cfDNA uit bij 10-11 weken, gevolgd door de combinatietest bij 11-13 weken met een *cut-off* van 1:100.⁴¹ In een totaal van 2.785 zwangerschappen met een cfDNA resultaat werden alle 32 foetussen met trisomie 21, negen van tien foetussen met trisomie 18 en twee van vijf foetussen met trisomie 13 gedetecteerd, met een totale FPR van 0,3 procent. Met de combinatietest werden alle trisomieën gedetecteerd met een FPR van 4,4 procent.

De NEXT studie

In april 2015 verschenen de resultaten van de NEXT studie (Noninvasive Examination of Trisomy).²³ In deze studie is NIPT met behulp van targeted MPS vergeleken met de combinatietest. Aan NEXT deden 18.995 zwangere vrouwen mee. Uiteindelijk werden 15.841 zwangerschappen in de analyse meegenomen. De 38 foetussen met trisomie 21 werden allemaal gedetecteerd met NIPT, tegen 30 van

de 38 met de combinatietest bij een afkappunt van 1:270. De sensitiviteit van NIPT voor het detecteren van trisomie 21 was 100 procent (95 procent CI 90,7-100), vergeleken met 78,9 procent (95 procent CI 62,7-90,4) voor de combinatietest. NIPT had een FPR van 0,06 procent (95 procent CI 0,03-0,11), tegenover een FPR van 5,4 procent (95 procent CI 5,1-5,4) voor de combinatietest. De specificiteit van NIPT was 99,9 procent (95 procent CI 99,9-100), tegenover 94,6 procent (95 procent CI 94,2-94,9) voor de combinatietest. De positief voorspellende waarde van NIPT was gemiddeld 80,9 procent (95 procent CI 66,7-90,9) voor de hele populatie, 76,0 procent (95 procent CI 54,9-90,6) voor vrouwen jonger dan 35 jaar, en 50,0 procent (95 procent CI 24,7-75,3) voor de laag risico populatie, gedefinieerd als de vrouwen met een risico van minder dan 1:270 uit de combinatietest. De positief voorspellende waarde van de combinatietest was 3,4 procent (95 procent CI 2,3-4,8).

Om betrouwbare resultaten voor trisomie 13 en 18 te krijgen zou een grotere studie nodig zijn: de *confidence intervals* voor de gevonden sensitiviteiten zijn zo groot dat ze weinig informatief zijn.²³ Van in totaal tien foetussen met trisomie 18 konden er negen door NIPT worden gedetecteerd en acht door de combinatietest. NIPT had een FPR van 0,01 procent (95 procent CI 0-0,04) tegen een FPR van 0,31 procent voor de combinatietest (95 procent CI 0,23-0,41). Van in totaal twee foetussen met trisomie 13 in de subpopulatie van 11.185 zwangere vrouwen die NIPT voor trisomie 13 ondergingen kon er één door NIPT worden gedetecteerd en twee door de combinatietest. NIPT had een FPR van 0,02 procent (95 procent CI 0-0,06), tegen een FPR van 0,25 procent (95 procent CI 0,17-0,36) voor de combinatietest.

Prestatie van de combinatietest in Nederland

Het RIVM heeft een analyse gemaakt van de testeigenschappen van de combinatietest in de periode 2013-2015 in de regio's Utrecht en Leiden.⁵¹ Alleen zwangerschappen met volledige gegevens (uit nekplooiemeting en bloedonderzoek) en *follow-up* zijn in deze analyse meegenomen. Dat komt neer op 9.108 eenling-zwangerschappen uit een totaal van 32.665 zwangerschappen waarbij de combinatietest (deels) uitgevoerd is.

Wanneer uit de combinatietest een kans van 1 op 200 of meer blijkt is er sprake van een positieve testuitslag. Voor trisomie 21 was de sensitiviteit van de combinatietest bij dit afkappunt 78,4 procent (95 procent CI 64,7-88,7), de specificiteit 93,1 procent (95 procent CI 92,6-93,7, een FPR van 6,9 procent) en de positief voorspellende waarde 6,1 procent (95 procent CI 4,4-8,1).

Om de sensitiviteit van de combinatietest voor trisomie 18 en 13 nauwkeurig te bepalen zou een groter aantal zwangerschappen nodig zijn; de *confidence intervals* voor de sensitiviteit zijn zo groot dat de cijfers weinig informatief zijn. Voor trisomie 18 was de sensitiviteit 71,4 procent (95 procent CI 29,0-96,3). Voor trisomie 13 was de sensitiviteit 50,0 procent (95 procent CI 6,8-93,2). De specificiteit van de combinatietest voor deze aandoeningen kon wel nauwkeurig berekend worden. Voor trisomie 18 was de specificiteit 98,8 procent (95 procent CI 98,5-99,0, een FPR van 1,2 procent) en voor trisomie 13 was de specificiteit 99,1 procent (95 procent CI 98,8-99,2, een FPR van 0,9 procent).

Deze data zijn gebaseerd op zelfrapportage zonder verificatie van gerapporteerde uitkomsten.⁵¹ Ook was de mate van *follow-up* beperkt. Bom e.a. schatten in dat er sprake is van een hogere rapportage bij fout-negatieven. De sensitiviteit en specificiteit van de test kunnen hierdoor enigszins onderschat zijn. De auteurs merken verder op dat vrouwen die zwanger zijn van een foetus met een andere (chromosomale) afwijking dan trisomie 21 ook een verhoogd risico uit de combinatietest kunnen krijgen. Voor de berekening van de testeigenschappen tellen deze uitslagen als fout-positieven, hoewel deze nevenbevindingen niet noodzakelijkerwijs ongewenst zijn.

3.3 NIPT en de kans op *test failure*

De kans op een niet-interpreteerbare uitslag (*test failure rate*) varieert bij studies die zijn meegenomen in de meta-analyses van Gil en Taylor-Phillips tussen 0 en 12,7 procent.^{22,43} Wanneer de test in deze gevallen opnieuw wordt gedaan mislukt de test in ongeveer 14 procent van de gevallen weer. Er bestaat een associatie tussen aneuploidieën (met uitzondering van trisomie 21) en een lagere foetale fractie, waardoor de kans op *test failure* bij deze zwangerschappen aanzienlijk toeneemt.^{21,43,52} Hierdoor kan bias ontstaan, wanneer alleen de gevallen waarbij een uitslag verkregen wordt worden meegenomen in de berekening van de testeigenschappen. Taylor-Phillips e.a. berekenen dat wanneer *test failures* worden meegenomen in de analyse de sensitiviteit van de test afneemt met 1,7 procent voor trisomie 21, 1,6 procent voor trisomie 18 en 7,1 procent voor trisomie 13, en de specificiteit met 2 procent afneemt voor alle trisomieën.⁴³

Norton e.a. geven interessante informatie over *test failure*.²³ Van het cohort van 16.329 zwangere vrouwen die voldeden aan de criteria voor deelname aan NEXT werd 3,0 procent (n=488), alsnog geëxcludeerd omdat NIPT geen bruikbaar resultaat gaf. 1,2 procent had een foetale fractie van minder dan de *cut-off* van 4 procent, bij 0,5 procent kon de foetale fractie niet gemeten worden, en bij 1,3 procent mislukte de assay. Binnen de groep vrouwen die geen bruikbaar

resultaat had was in 13 gevallen, 2,7 procent, sprake van een chromosoomafwijking bij de foetus (3 trisomie 21, 1 trisomie 18, 2 trisomie 13, 4 triploïdie, 1 trisomie 16 mosaïcisme, een deletie 11p en een chromosoom met een abnormale structuur). Binnen de groep van 192 vrouwen met een foetale fractie van <4 procent was er in 9 gevallen, 4,7 procent, sprake van een chromosoomafwijking. De kans op een afwijking was in deze groep dus veel hoger dan de prevalentie van 0,4 procent in het hele cohort. De zes trisomieën in de groep zwangere vrouwen die geen resultaat had uit NIPT zijn met de combinatie-test wel gedetecteerd (risicoschattingen tussen 1:26 en 1:2).

Het gemiddelde gewicht van de vrouwen met een foetale fractie <4 procent bij de NEXT studie was 93,7 kg, in vergelijking met 65,8 kg bij de vrouwen met cfDNA resultaat.²³ Veel studies vinden een negatieve correlatie tussen maternaal gewicht en/of BMI en foetale fractie.^{6,19,20} Rava e.a. rapporteerden daarentegen dat het verband tussen foetale fractie en BMI weliswaar significant is, maar klein.²¹

Uit de uiteenlopende waarden voor *test failure* blijkt dat de ene techniek een hogere *failure rate* heeft dan de andere. Dat komt vooral omdat er verschillende *cut-off* waarden, en vaak geen *cut-off* waarde, gebruikt worden voor de foetale fractie. Er was tot voor kort geen eenvoudige manier om de foetale fractie te bepalen, inmiddels zijn laagdrempelige methodes gepubliceerd om dit te doen.^{53,54} Er is wetenschappelijke discussie over wat de *cut-off* waarde zou moeten zijn. Op basis van een enkele techniek is men ooit op een theoretische limiet van 4 procent uitgekomen. Wanneer de foetale fractie daarboven ligt is men zeker van een betrouwbaar resultaat. De eigenlijke limiet voor detectie (*limit of detection*, LOD) kan echter een stuk lager liggen. Zo vonden Fiorentino et al een LOD van 2 procent voor een op MPS gebaseerd protocol.⁵⁵ De LOD, en dus ook de *failure rate*, kan per methodologie verschillen. Yaron rapporteert dat methodes die MPS gebruiken de laagste *failure rate* hebben (1,58 procent), en SNP-based methodes de hoogste *failure rate* hebben (6,39 procent).

De foetale fractie wordt binnen TRIDENT-1 niet structureel bepaald, hoewel sommige centra het wel bij mannelijke foetussen doen. Binnen de TRIDENT-1 studie is de *failure rate* minder dan 1 procent.³⁵ Hoe belangrijk de foetale fractie is hangt van de gebruikte *sequencing depth* af. Als er minder fragmenten zijn is het belangrijker om de foetale fractie te weten dan als er meer zijn. Binnen de TRIDENT-1 studie wordt een techniek gebruikt waarbij 10 mln fragmenten worden gesequenced, dezelfde depth als die op grond waarvan de oorspronkelijke limiet van 4 procent bepaald is.

4 Toepassing van NIPT om subchromosomale en monogene afwijkingen op te sporen

4.1 Subchromosomale afwijkingen

NIPT kan behalve voor aneuploidieën ook gebruikt worden om subchromosomale afwijkingen op te sporen: ongebalanceerde translocaties waaronder microduplicatie- en microdeletiesyndromen. Deze afwijkingen ontstaan tijdens recombinatie van de chromosomen. Anders dan aneuploidieën zijn zij niet gerelateerd aan maternale leeftijd. Microduplicaties en -deleties van genetisch materiaal kunnen een of meerdere genen bevatten en worden ook *copy number variations* (CNVs) genoemd. Ze zijn over het algemeen kleiner dan 5 Mb (megabasen), te klein om met behulp van karyotypering waargenomen te worden. CNVs komen voor in gezonde individuen, maar kunnen ook pathogeen zijn. CNVs die *de novo* ontstaan tijdens gametogenese zijn vaker pathogeen.

Prevalentie van subchromosomale afwijkingen

Subchromosomale afwijkingen kunnen op willekeurige plekken in het genoom ontstaan, maar sommige locaties zijn gevoeliger voor deleties en duplicaties dan andere. Daarom komen sommige microdeleties en microduplicaties herhaaldelijk voor. De prevalentie van deze bekende microdeletie en -duplicatiesyndromen is nog altijd zeer laag (bijvoorbeeld 22q11.2 1 op 4.000, Angelman-Prader Willi 1 op 20.000). Bij elkaar genomen wordt gedacht dat de prevalentie van deze syndromen overeenkomt met die van trisomie 21.⁵⁶ Op grond van studies naar prenatale diagnostiek met microarray kan worden geschat dat de prevalentie van alle subchromosomale afwijkingen bij elkaar tussen 0,5 procent en 1,7 procent is.⁵⁶⁻⁵⁸

Wapner e.a. rapporteren grote ongebalanceerde translocaties (die met karyotypering zichtbaar zijn) bij 0,2 procent van 4.282 hoog risico zwangerschappen die met behulp van microarray onderzocht werden en die waren doorverwezen voor prenatale diagnostiek vanwege hoge maternale leeftijd, positieve screening voor trisomieën, of structurele afwijkingen.⁵⁶ Klinisch relevante CNVs kwamen veel vaker voor, bij 1,7 procent van de 1966 zwangerschappen waarbij maternale leeftijd de enige indicatie voor screening was. Lee e.a. rapporteerden in een groep van 1.911 zwangere vrouwen die vanwege hoge maternale leeftijd waren doorverwezen voor prenatale diagnostiek met chromosomale microarray 0,52 procent CNVs en 0,05 procent grotere subchromosomale afwijkingen.⁵⁸ In een

groep van 972 zwangere vrouwen zonder indicatie voor prenatale diagnostiek behalve *parental anxiety* werden 0,72 procent CNVs gedetecteerd.

De meeste CNVs die Wapner e.a. detecteerden waren niet pathogeen (88,2 procent) of hoogstwaarschijnlijk niet pathogeen (2,5 procent).⁵⁶ Er waren bijna drie keer zoveel klinisch onduidelijke varianten als bekende pathogene varianten (6,7 procent versus 2,5 procent). In deze gevallen besloot een klinische adviescommissie over het al dan niet terugkoppelen van de resultaten aan de zwangere vrouw (en haar partner). In twee derde van de gevallen (4,3 procent van het totaal) werd de bevinding relevant genoeg bevonden om terug te koppelen. NIPT is niet zo sensitief als microarray, een deel van de afwijkingen die met array opgespoord kan worden zou met NIPT gemist worden.⁵⁹ Dat neemt niet weg dat ook bij NIPT onduidelijke bevindingen mogelijk zijn, die dilemma's kunnen opleveren met betrekking tot het al dan niet beëindigen van een zwangerschap.

NIPT voor subchromosomale afwijkingen

Er zijn twee mogelijke strategieën om met behulp van NIPT subchromosomale afwijkingen op te sporen, een *whole genome* benadering, waarbij het hele genoom onderzocht wordt op afwijkingen, of een *targeted* benadering waarmee alleen naar specifieke syndromen wordt gezocht.

Om met een *whole genome* benadering subchromosomale afwijkingen op te sporen moet de dekkingsgraad (*depth*) van de sequencing hoog genoeg zijn. Daarnaast is er aanvullende bioinformatische technologie nodig.²⁵ De chromosomen worden onderverdeeld in kleinere stukken (bins) voor analyse. De *depth* van de sequencing die momenteel voor NIPT gebruikt wordt is vanuit kostenoverwegingen beperkt en de toepassing voor het opsporen van chromosoomafwijkingen wordt gehinderd omdat er weinig validatiesamples beschikbaar zijn.²⁵ Desondanks zijn er algoritmes ontwikkeld⁶⁰ waarmee met huidige NIPT methodes grote deleties zijn opgespoord.⁶¹ De commissie geeft een voorbeeld van een studie die niet door een bedrijf dat NIPT aanbiedt is gefinancierd.⁶² Lo e.a. slagen erin om met een dekking van 4-10 mln *reads* uit een serie van 565 samples 15/18 pathogene translocaties >6 Mb te identificeren, maar slechts 2/10 samples met afwijkingen <6Mb. Er waren twee fout-positieven. Met een grotere *depth* (32 mln *reads*) werden 29/31 samples met subchromosomale afwijkingen gedetecteerd (inclusief drie samples met maternaal overgeërfde microduplicaties). De fout negatieven werden vermoedelijk veroorzaakt door een lage foetale fractie. Lo e.a. concluderen dat de sensitiviteit van MPS voor het detecteren van subchromosomale afwijkingen afhankelijk is van de grootte van de afwijking, *sequencing depth* en foetale fractie. Het (tot voor kort) ontbreken van een goede

methode om de foetale fractie te bepalen bij vrouwelijke foetussen leidt volgens Lo e.a. tot onzekerheid over de sensitiviteit.

Het is ook mogelijk om gericht te screenen op bekende microdeletiesyndromen.^{63,64} Hoe goed dergelijke tests in de praktijk presteren is nog niet duidelijk. Zo waren Wapner e.a. in staat om 45/46 samples met 22q11.2 deletie te detecteren uit een serie van 469 met behulp van een SNP-based NIPT methode, met 3 fout positieven (een FPR van 0,76 procent).⁶⁵ Gross e.a. pasten vervolgens dezelfde methode toe op 20.776 klinische samples.⁶⁶ 97 samples hadden volgens de test een hoog risico op 22q11.2. Voor 61 gevallen waren resultaten van diagnostische tests bekend. 11 gevallen waren daadwerkelijk positief en 50 gevallen waren fout positief. De specificiteit van de test was in de praktijk dus laag, en de positief voorspellende waarde ook in vergelijking met de PVW voor trisomieën: 18,0 procent. Zorgverleners was gevraagd om fout negatieven te rapporteren, er werden geen gemeld.

Commerciële bedrijven bieden al tests voor specifieke syndromen aan.⁶⁷ Er zijn echter nog geen prospectieve studies gedaan naar het opsporen van subchromosomale afwijkingen, waardoor de klinische validiteit onbekend blijft. Gezien de lage prevalentie van individuele subchromosomale afwijkingen moet NIPT een zeer hoge specificiteit bereiken voordat de positief voorspellende waarde voldoende zal zijn om gericht te screenen op deze aandoeningen. Dat neemt niet weg dat (grote) afwijkingen als nevenbevindingen van NIPT waargenomen kunnen worden.²⁷

4.2 Monogene aandoeningen

Binnen de diagnostiek zijn er al toepassingen van NIPT om monogene aandoeningen op te sporen (gereviewd door o.a. Daley e.a.).⁶⁸ Deze technieken worden omschreven als NIPD, niet-invasieve prenatale diagnostiek, en toegepast bij familiale aandoeningen of echoscopische verdenking van bepaalde aandoeningen. Voorbeelden hiervan zijn achondroplasie, en FGFR2 en FGFR3 skeletdysplasieën.⁶⁹ Om na te gaan of de foetus drager is van mutaties die van de vader afkomstig zijn wordt bepaald of het paternale allel in het cel-vrije DNA aanwezig is of niet. Deze methode wordt in de kliniek gebruikt om een aantal dominant overervende familiale aandoeningen te detecteren en kan ook gebruikt worden wanneer bij recessief overervende aandoeningen de paternale mutatie verschilt van de maternale mutatie.⁷⁰

Om te bepalen of de foetus een maternaal allel heeft geërfd moet een kwantitatieve telmethode gebruikt worden, analoog aan het opsporen van aneuploidieën. Daarbij wordt bepaald of er een oververtegenwoordiging is van de

mutatie, dat wijst op een aangedane foetus. Dit is technisch moeilijker en wordt nog niet klinisch toegepast.

In theorie is ook screening op monogene aandoeningen met behulp van NIPT mogelijk. Vanwege de lage prevalentie van monogene aandoeningen en de technische eisen die dit zou stellen is het nog niet duidelijk wanneer dit betrouwbaar en kosteneffectief mogelijk zal zijn. Het is technisch minder gecompliceerd om – voor recessieve aandoeningen – eerst een dragerschapstest aan te bieden aan de zwangere vrouw en haar partner, voordat er vervolgdagnostiek, eventueel via een cfDNA test, plaats vindt op de foetus. Een dragerschapstest die preconceptioneel wordt aangeboden biedt bovendien de meeste handelingsopties.

5 NIPT en vervolgonderzoek

De foetale fractie van het cfDNA is afkomstig is van de cytotrophoblast, de buitenlaag van de placenta. De placentaire herkomst van de foetale fractie is zoals hierboven uitgelegd een belangrijke oorzaak voor fout positieve resultaten door CPM. De meest betrouwbare test om NIPT te bevestigen is een vruchtwaterpunctie, waarmee cellen worden verkregen die van de foetus afkomstig zijn. Een vruchtwaterpunctie is echter pas mogelijk vanaf 15,5 weken. Wanneer NIPT bij tien weken zwangerschap wordt uitgevoerd, kunnen NIPT resultaten bij elf weken bekend zijn. Dat betekent een lange wachttijd tussen de uitslag en het vervolgonderzoek, wanneer gekozen wordt voor een vruchtwaterpunctie.

Van Opstal en Srebniak hebben door middel van literatuuronderzoek onderzocht in hoeverre een NIPT resultaat door middel van een vlokcentest, waarbij cellen van de placenta worden gekweekt en geanalyseerd, bevestigd kan worden.⁷¹ Zij maken daarbij gebruik van het gegeven dat de mesenchymale kern van de placenta het foetale genoom beter vertegenwoordigt dan de cytotrophoblast, die bij NIPT onderzocht wordt. Wanneer NIPT positief is voor trisomie 21, trisomie 18 of trisomie 13, maar de mesenchymale kern van een placentale vlok volledig negatief is, is er altijd sprake van CPM. Wanneer NIPT positief is en zowel de cytotrophoblast als de mesenchymale kern volledig positief zijn, is er altijd sprake van een trisomie. In ongeveer 97 procent van de positieve NIPT uitslagen kan op deze manier de uitslag bevestigd worden.

In ongeveer 3 procent van de positieve NIPT uitslagen is er sprake van mosaïcisme in de mesenchymale kern, waardoor vervolgonderzoek van het vruchtwater nodig is om het foetale genotype met zekerheid vast te stellen (1,6 procent voor trisomie 21, 3,2 procent voor trisomie 18, 8,3 procent voor trisomie 13). De auteurs concluderen dat de meeste discrepante resultaten voor trisomie 21, trisomie 18 en trisomie 13 door een vlokcentest geïdentificeerd kunnen worden, bij

een kleine minderheid zal ook een vruchtwaterpunctie nodig zijn. Van andere aneuploidieën is bekend dat zowel de cytotrophoblast als de mesenchymale kern van de placenta kunnen zijn aangedaan, maar de foetus toch niet (CPM type III). In deze gevallen zal altijd een vruchtwaterpunctie nodig zijn om te achterhalen of de foetus is aangedaan. Dit geldt in het bijzonder voor geslachtschromosomale aneuploidieën (SCA's). CPM is geen oorzaak van discrepant positieve uitslagen bij subchromosomale afwijkingen, omdat in deze gevallen zowel de foetus als de placenta aangedaan zijn. Een aanvullende mogelijkheid om zekerheid over een uitslag te verkrijgen is om de vermoede afwijkingen te bevestigen door middel van echoscopie.

De data van Grati e.a. leveren een belangrijke bijdrage aan het onderzoek van Van Opstal e.a.^{32,71} Grati e.a. hebben met behulp van 52.673 samples uit vlokkentests bepaald wat na een positieve NIPT de kans is op mosaïcisme van de placenta voor trisomie 21 (2 procent), trisomie 18 (4 procent), trisomie 13 (22 procent) en SCA's (59 procent).³² Wanneer in deze gevallen een vruchtwaterpunctie wordt gedaan is de kans op bevestiging van het resultaat voor trisomie 21 44 procent, voor trisomie 18 14 procent, voor trisomie 13 4 procent en voor SCA's 26 procent. Grati e.a. concluderen dat een vlokkentest geschikt is als vervolgonderzoek bij een positieve NIPT voor trisomie 21 of 18, waarbij er een kans van 2-4 procent is dat alsnog een vruchtwaterpunctie nodig is. Bij een positieve NIPT voor trisomie 13 zou een vruchtwaterpunctie beter zijn, zeker wanneer geen echoafwijkingen worden geconstateerd.

Literatuur

- 1 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.
 - 2 Wong FC, Lo YM. Prenatal Diagnosis Innovation: Genome Sequencing of Maternal Plasma. *Annu Rev Med* 2016; 67: 419-32.
 - 3 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.
 - 4 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.
 - 5 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.
 - 6 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.
-

- 7 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.
- 8 Sistermans E, Straver R, Faas BH. Maternal Malignancies Detected With Noninvasive Prenatal
Testing. *JAMA* 2015; 314(20): 2192.
- 9 Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from
maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999; 64(1): 218-24.
- 10 Juneau K, Bogard PE, Huang S, Mohseni M, Wang ET, Ryvkin P, e.a. Microarray-based cell-free
DNA analysis improves noninvasive prenatal testing. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36(4): 282-6.
- 11 Yu SC, Lee SW, Jiang P, Leung TY, Chan KC, Chiu RW, e.a. High-resolution profiling of fetal DNA
clearance from maternal plasma by massively parallel sequencing. *Clin Chem* 2013; 59(8): 1228-37.
- 12 Faas BH, Beuling EA, Christiaens GC, von dem Borne AE, van der Schoot CE. Detection of fetal
RHD-specific sequences in maternal plasma. *Lancet* 1998; 352(9135): 1196.
- 13 Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF, e.a. Prenatal diagnosis of
fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998; 339(24): 1734-8.
- 14 Fan HC, Quake SR. Detection of aneuploidy with digital polymerase chain reaction. *Anal Chem*
2007; 79(19): 7576-9.
- 15 Lo YM, Lun FM, Chan KC, Tsui NB, Chong KC, Lau TK, e.a. Digital PCR for the molecular
detection of fetal chromosomal aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(32): 13116-21.
- 16 Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY, e.a. Noninvasive prenatal diagnosis of
fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal
plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(51): 20458-63.
- 17 Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal
aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;
105(42): 16266-71.
- 18 Zhou Y, Zhu Z, Gao Y, Yuan Y, Guo Y, Zhou L, e.a. Effects of Maternal and Fetal Characteristics on
Cell-Free Fetal DNA Fraction in Maternal Plasma. *Reprod Sci* 2015; 22(11): 1429-35.
- 19 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.
- 20 Hudecova I, Sahota D, Heung MM, Jin Y, Lee WS, Leung TY, e.a. Maternal plasma fetal DNA
fractions in pregnancies with low and high risks for fetal chromosomal aneuploidies. *PLoS One*
2014; 9(2): e88484.
- 21 Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW. Circulating fetal cell-free DNA fractions differ in
autosomal aneuploidies and monosomy X. *Clin Chem* 2014; 60(1): 243-50.
- 22 Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in
maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet*
Gynecol 2015; 45(3): 249-66.
- 23 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.
-

- 24 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.
- 25 Thung DT, Beulen L, Hehir-Kwa J, Faas BH. Implementation of whole genome massively parallel sequencing for noninvasive prenatal testing in laboratories. *Expert Rev Mol Diagn* 2015; 15(1): 111-24.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 Tamminga S, van MM, Henneman L, Oudejans CB, Cornel MC, Sijtermans EA. Maternal Plasma DNA and RNA Sequencing for Prenatal Testing. *Adv Clin Chem* 2016; 74: 63-102.
- 29 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.
- 30 Grati FR. Chromosomal Mosaicism in Human Feto-Placental Development: Implications for Prenatal Diagnosis. *J Clin Med* 2014; 3(3): 809-37.
- 31 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.
- 32 Grati FR, Bajaj K, Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Malvestiti B, e.a. The type of feto-placental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. *Prenat Diagn* 2015; 35(10): 994-8.
- 33 Opstal D van, Srebniak MI, Polak J, de Vries F, 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.
- 34 Bayindir B, Dehaspe L, Brison N, Brady P, Ardui S, Kammoun M, e.a. Noninvasive prenatal testing using a novel analysis pipeline to screen for all autosomal fetal aneuploidies improves pregnancy management. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(10): 1286-93.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, e.a. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014; 370(9): 799-808.
-

- 39 Comas C, Echevarria M, Rodriguez MA, Prats P, Rodriguez I, Serra B. Initial experience with non-invasive prenatal testing of cell-free DNA for major chromosomal anomalies in a clinical setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(10): 1196-201.
- 40 Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(5): 374-6.
- 41 Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Orosz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 36-41.
- 42 Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 700-6.
- 43 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.
- 44 Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2016.
- 45 Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, e.a. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(5): 530-8.
- 46 Glasner TJ, van Beijsterveldt CEM, Willemsen G, Boomsma DI. Meerlinggeboorten in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157.
- 47 Leung TY, Qu JZ, Liao GJ, Jiang P, Cheng YK, Chan KC, e.a. Noninvasive twin zygosity assessment and aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 675-81.
- 48 Struble CA, Syngelaki A, Oliphant A, Song K, Nicolaides KH. Fetal fraction estimate in twin pregnancies using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35(3): 199-203.
- 49 Srinivasan A, Bianchi DW, Huang H, Sehnert AJ, Rava RP. Noninvasive detection of fetal subchromosome abnormalities via deep sequencing of maternal plasma. *Am J Hum Genet* 2013; 92(2): 167-76.
- 50 Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(6): 705-11.
- 51 Bom E, Rodenburg W, Pennings J. Overzicht kwaliteitsindicatoren regionale laboratoria voor downsyndroom screening. RIVM 2015.
- 52 Yaron Y. The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn* 2016.
- 53 Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(1): 10-4.
-

- 54 Straver R, Oudejans CB, Sistermans EA, Reinders MJ. Calculating the fetal fraction for Non Invasive Prenatal Testing based on Genome-wide nucleosome profiles. *Prenat Diagn* 2016.
- 55 Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, Mariano M, Polverari A, Duca S, e.a. The importance of determining the limit of detection of non invasive prenatal testing methods. *Prenat Diagn* 2016.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43(3): 265-71.
- 60 Chen S, Lau TK, Zhang C, Xu C, Xu Z, Hu P, e.a. A method for noninvasive detection of fetal large deletions/duplications by low coverage massively parallel sequencing. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 584-90.
- 61 Lau TK, Jiang FM, Stevenson RJ, Lo TK, Chan LW, Chan MK, e.a. Secondary findings from non-invasive prenatal testing for common fetal aneuploidies by whole genome sequencing as a clinical service. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 602-8.
- 62 Lo KK, Karampetsou E, Boustred C, McKay F, Mason S, Hill M, e.a. Limited Clinical Utility of Non-invasive Prenatal Testing for Subchromosomal Abnormalities. *Am J Hum Genet* 2016; 98(1): 34-44.
- 63 Jensen TJ, Dzakula Z, Deciu C, van den BD, Ehrich M. Detection of microdeletion 22q11.2 in a fetus by next-generation sequencing of maternal plasma. *Clin Chem* 2012; 58(7): 1148-51.
- 64 Peters D, Chu T, Yatsenko SA, Hendrix N, Hogge WA, Surti U, e.a. Noninvasive prenatal diagnosis of a fetal microdeletion syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365(19): 1847-8.
- 65 Wapner RJ, Babiarz JE, Levy B, Stosic M, Zimmermann B, Sigurjonsson S, e.a. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(3): 332-9.
- 66 Gross SJ, Stosic M, Donald-McGinn DM, Bassett AS, Norvez A, Dhamankar R, e.a. Clinical experience with single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal screening for 22q11.2 deletion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(2): 177-83.
- 67 Vora NL, O'Brien BM. Noninvasive prenatal testing for microdeletion syndromes and expanded trisomies: proceed with caution. *Obstet Gynecol* 2014; 123(5): 1097-9.
- 68 Daley R, Hill M, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis: progress and potential. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99(5): F426-F30.
- 69 The NHS RAPID project. NIPD for single gene disorders. The NHS RAPID project 2016. <http://www.rapid.nhs.uk/guides-to-nipd-nipt/nipd-for-single-gene-disorders/>. Geraadpleegd: 6 juni 2016.
-

- 70 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.
- 71 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.

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.



Gezondheidsraad

Echoscopie en screening op aangeboren afwijkingen

Achtergronddocument bij Prenatale screening



Echoscopie en screening op aangeboren afwijkingen

Achtergronddocument bij Prenatale screening

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. A16/06, 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 achtergronddocument downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Echoscopie en screening op aangeboren afwijkingen, achtergronddocument bij Prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/06.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-094-5

Inhoud

1	Inleiding	4
2	Ontwikkelingen op het gebied van echoscopie	5
2.1	Opsporing van structurele afwijkingen in de praktijk	6
2.2	Echoscopie in de Nederlandse praktijk	6
3	Klinische validiteit van echoscopische screening bij einde eerste trimester	7
3.1	De rol van markers bij eerstetrimester-echoscopie	13
3.2	Nederlandse data over opbrengst van eerstetrimester-echoscopie	14
4	Opbrengst SEO bij 18 tot 20 weken zwangerschap	15
4.1	Data over SEO van Verloskundig Centrum Nijmegen en omgeving	16
4.2	Effectiviteit van SEO voor opsporing van neurale-buisdefecten	17
4.3	Effectiviteit van SEO voor opsporing van hartafwijkingen	17
4.4	Effectiviteit van SEO voor opsporing van schisis	19
5	Manieren om kwaliteit van echoscopische screening te vergroten	19
	Literatuur	19

Echoscopie en screening op aangeboren afwijkingen

1 Inleiding

Dit document bespreekt de stand van wetenschap over screening op aangeboren afwijkingen door middel van echoscopie in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap. De literatuur over dit onderwerp is te omvangrijk om volledig te analyseren. Dit stuk is daarom gebaseerd op meta-analyses, *reviews* en *key papers* (publicaties die in *reviews* en door commissieleden als belangrijk worden beschouwd, bijvoorbeeld omdat zij een technologische doorbraak beschrijven of een grote groep patiënten omvatten).

Om literatuur te verzamelen is de PubMed-database tot juni 2016 doorzocht met behulp van de zoektermen [prenatal screening] AND [ultrasound]. Daarnaast is wetenschappelijke en grijze literatuur over het onderwerp aangeleverd door commissieleden. De overige gebruikte literatuur is gevonden op de websites van relevante instanties en in de literatuurlijsten van belangrijke papers (*snowballing*).

Door de technologische ontwikkelingen rond echoscopie veroudert de literatuur op dit gebied snel; veel artikelen zijn al deels achterhaald. Sommige oudere artikelen worden in dit document toch besproken omdat het gaat om grote aantallen. In deze studies worden echter de testeigenschappen van echoscopie onderschat; met moderne apparatuur is inmiddels meer mogelijk. De commissie vindt de data uit de recentere publicaties die hier worden besproken daarom een reëler beeld geven.

Waar structurele afwijkingen aan de orde zijn spreekt de commissie over het algemeen over de ‘detectieratio’ (*detection rate*, DR) van afwijkingen en over het aantal fout-negatieven. De termen ‘sensitiviteit’ en ‘specificiteit’ worden hier slechts sporadisch gebruikt, anders dan bij NIPT. De reden hiervoor is dat de individuele afwijkingen die met behulp van echoscopie worden gevonden over het algemeen zo weinig voorkomen dat de sensitiviteit en specificiteit niet nauwkeurig kunnen worden aangegeven; de *confidence intervals* zouden te groot zijn. Daarom wordt alleen aangegeven hoeveel gevallen wel respectievelijk niet zijn gedetecteerd (detection rate, DR). Veruit de meeste artikelen bevatten geen gegevens over specificiteit of het aantal fout-positieven (*false positive ratio*, FPR). Wanneer deze wel beschikbaar zijn, worden zij gegeven.

In dit document wordt ook besproken welke factoren effect kunnen hebben op de kwaliteit van de echoscopische screening, zoals training van echoscopisten en kwaliteitsbewaking door middel van protocollering en evaluatie.

2 Ontwikkelingen op het gebied van echoscopie

In echoscopisch onderzoek worden ultrasone geluidsgolven gebruikt om een beeld van structuren in het lichaam te generen. Echoscopie maakt het mogelijk om structurele afwijkingen bij de foetus op te sporen die (ernstige) gezondheidsgevolgen hebben voor het ongeboren kind. De mogelijkheden om structurele afwijkingen op te sporen worden begrensd door het ontwikkelingsstadium van de foetus en de kwaliteit van de apparatuur.

Sinds het vorige advies van de Gezondheidsraad over prenatale screening is de echoscopische technologie sterk verbeterd en is de kennis van de ontwikkeling van de foetus gegroeid. Dit leidt ertoe dat steeds meer structurele afwijkingen op een steeds eerder moment kunnen worden gedetecteerd. Aan het einde van het eerste trimester van de zwangerschap (vanaf 12 tot 14 weken) kunnen ernstige afwijkingen aan de hersenen, defecten aan de buikwand, de aanwezigheid van maag(vulling), nieren, en grove skeletafwijkingen in de meeste gevallen bij de foetus worden waargenomen.

Afwijkingen die in een vroeg stadium goed kunnen worden gedetecteerd hebben over het algemeen zeer ernstige gevolgen voor de levensvatbaarheid van de foetus. Wanneer deze afwijkingen al worden opgespoord vanaf 12 tot 14 weken zwangerschap in plaats van vanaf 18 tot 20 weken zwangerschap, is er meer tijd beschikbaar voordat de abortusgrens wordt bereikt. Dat betekent dat er meer tijd is voor vervolgdagnostiek, voor het volgen van de ontwikkeling van de foetus en voor het afwegen van een eventueel besluit tot afbreken van de zwangerschap. Dit is van belang omdat er duidelijke aanwijzingen zijn dat de psychi-

sche belasting die een zwangerschapsafbreking met zich meebrengt voor de ouders, toeneemt naarmate de zwangerschap langer heeft geduurd.^{1,2} Het eerder opsporen van afwijkingen zou hen eerder in staat stellen om een beslissing over een eventuele afbreking te nemen. Om deze reden gaan er stemmen op om een echo op structurele afwijkingen aan het einde van het eerste trimester van de zwangerschap in het programma voor prenatale screening op te nemen. De commissie bespreekt in dit document de wetenschappelijke onderbouwing voor het standaard uitvoeren van een dergelijke echo.

2.1 Opsporing van structurele afwijkingen in de praktijk

Een structureel echoscopisch onderzoek (SEO) in het midden van de zwangerschap is in veel landen gemeengoed geworden. Sinds 2007 is het SEO ook ingevoerd in Nederland, met als doel het opsporen van spina bifida. Het SEO wordt uitgevoerd tussen 18 en 22 weken zwangerschap. De keuze van dit moment is een compromis: enerzijds wil men zo veel mogelijk kunnen detecteren en anderzijds moet er voldoende tijd resteren voor aanvullend onderzoek en voor bedenktijd tot de abortusgrens wordt bereikt.

Echoscopische screening is altijd breed: de hele foetus wordt bekeken. Hierdoor worden er regelmatig bevindingen gedaan die een onduidelijke klinische betekenis hebben. Ook worden er soms bevindingen gedaan die aanleiding geven voor aanpassing van de zwangerschapsbegeleiding, of voor behandeling na de geboorte. In deze gevallen kan het SEO gezondheidswinst opleveren.

2.2 Echoscopie in de Nederlandse praktijk

Op basis van haar inzicht in de praktijk heeft de commissie de indruk dat er binnen Nederland een grote variatie bestaat in het aantal echo's dat aan zwangere vrouwen wordt aangeboden en het moment waarop deze plaatsvinden:

- Veel zwangere vrouwen krijgen een vitaliteitsecho bij het eerste consult (de *intake*) bij de verloskundige of gynaecoloog. Deze echo heeft geen medische indicatie, maar wordt door veel zwangere vrouwen op prijs gesteld.
 - Vervolgens is een termijnecho noodzakelijk om de zwangerschapsduur vast te stellen. De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) beveelt aan om deze echo voor een betrouwbaar resultaat bij een zwangerschapsduur van ongeveer tien weken uit te voeren.³
 - Zwangere vrouwen die kiezen voor de combinatietest (volgens de monitor voor het jaar 2014 kiest rond de 30 procent van hen hiervoor)⁴ krijgen een screeningsecho bij een zwangerschapsduur van 11 tot 14 weken. Formeel
-

wordt bij deze echo alleen de nekplooi en de lengte van de foetus bepaald. In de praktijk kunnen bij deze echo echter ook ernstige structurele afwijkingen worden waargenomen door de echoscopist.⁵

- Een deel van de zwangere vrouwen laat verder op eigen kosten rond 16 weken zwangerschap een ‘pret-echo’ uitvoeren, waarop het geslacht van de foetus kan worden waargenomen. Ook kunnen op dat moment structurele afwijkingen worden opgemerkt. Volgens de commissie laten ook zorgverleners regelmatig om uiteenlopende redenen tussen 10 en 20 weken zwangerschap echo’s uitvoeren waarbij afwijkingen aan het licht kunnen komen.
- Alle zwangere vrouwen krijgen rond een zwangerschapsduur van 20 weken het SEO aangeboden en het overgrote deel van hen (meer dan 90 procent) neemt daaraan deel.⁵
- Een deel van de zwangere vrouwen krijgt ten slotte in het derde trimester echoscopisch onderzoek aangeboden, wanneer er zorgen bestaan over de groei van de foetus of vanwege een andere indicatie.

Het resultaat van alle echoscopie is dat veel foetussen met een (zeer) ernstige structurele afwijking al vóór het SEO worden ontdekt. Recent is bijvoorbeeld voor de regio Noord-Nederland onderzocht op welk moment in de zwangerschap de ernstige afwijking anencefalie, waarbij een foetus een groot deel van de hersenen en de schedel mist, wordt gedetecteerd. De meerderheid (78 van de 110 oftewel 69 procent) van de gevallen werd ontdekt vóór een zwangerschapsduur van 18 weken.⁶ Deze gevallen zijn niet allemaal ontdekt bij de combinatietest, aangezien de deelname in de regio onder de 25 procent ligt. De kans op detectie van anencefalie in het eerste trimester van de zwangerschap was groter wanneer de echo uitgevoerd werd door een echoscopist met een vergunning voor de nekplooiemeting en wanneer de echo werd uitgevoerd na 11 weken zwangerschap.⁶

De hier geschetste praktijksituatie, waarbij van een eenduidig aanbod van echoscopie geen sprake is, geeft aanleiding om het structureel aanbieden van een echoscopisch onderzoek aan het einde van het eerste trimester van de zwangerschap te overwegen. Dit zou de zorgverlening kunnen verbeteren.

3 Klinische validiteit van echoscopische screening bij einde eerste trimester

De commissie beschrijft hieronder de meta-analyses van onderzoeken die zijn gedaan naar de opbrengst van eerstetrimester-echoscopie. De meta-analyses zijn gedeeltelijk gebaseerd op dezelfde artikelen. Enkele onderzoeken worden afzon-

derlijk beschreven, omdat deze zijn uitgevoerd onder zeer grote groepen zwangere vrouwen.

Karim e.a.⁷ hebben op basis van publicaties die tussen 1991 en 2015 zijn verschenen een meta-analyse uitgevoerd naar de opbrengst van echoscopie die wordt uitgevoerd voorafgaand aan een zwangerschapsduur van 14 weken. De resultaten van echo's van 115.731 foetussen uit laagrisicopopulaties en ongeselecteerde populaties zwangere vrouwen waarvan 1 procent een ernstige structurele afwijking had, werden bij elkaar genomen. De definities van structurele afwijkingen die in de geïncludeerde studies werden gebruikt, werden overgenomen. De gepoolde detectieratio van ernstige structurele afwijkingen was 46,10 procent (95 procent *confidence interval* (CI) 36,88-55,46). Bij in totaal 77.664 foetussen uit laagrisicopopulaties werd na het eerste trimester van de zwangerschap nog een echoscopisch onderzoek uitgevoerd. Van alle ernstige afwijkingen die prenataal werden vastgesteld, werd 53,47 procent (95 procent CI 43,42-63,37) tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gedetecteerd. Drie studies rapporteerden data over het aantal fout-positieven voor ernstige afwijkingen bij laagrisicopopulaties. De gepoolde sensitiviteit uit de studies was 41,98 procent (95 procent CI 23,83-61,33) en de gepoolde specificiteit 99,96 procent (95 procent CI 99,90-100). De studies hadden een hoge mate van heterogeniteit door verschillende inclusie- en exclusiecriteria, het moment van postnatale *follow-up*, het gebruik van protocollen, en de rapportage van uitkomsten. In de studies werden verschillende definities gebruikt voor de ernst van de afwijkingen.

Karim e.a. vonden een significant verband tussen de gedetailleerdheid van het gebruikte protocol en de opbrengst van screening; wanneer er gebruik werd gemaakt van een gedetailleerd protocol was de detectiegraad 60 procent. De auteurs adviseren om internationale definities en protocollen te gebruiken om de detectiegraad van eerstetrimester-echoscopie te optimaliseren.

Farraposo e.a.⁸ hebben op basis van publicaties die tot 28 november 2012 zijn verschenen een meta-analyse uitgevoerd naar de opbrengst van echoscopie bij een zwangerschapsduur van 11 tot 14 weken. De resultaten van echo's van 126.937 foetussen, waarvan 1,2 procent (1.399) een ernstige structurele afwijking had, werden bij elkaar genomen. Een ernstige afwijking werd gedefinieerd als een afwijking die tot een zodanige beperking zou leiden dat zwangerschapsafbreking waarschijnlijk zou zijn. De gepoolde sensitiviteit voor de detectie van alle afwijkingen was 45,2 procent. Een *confidence interval* berekenen was niet mogelijk omdat de getallen daarvoor ontbraken. De studies hadden een hoge mate van heterogeniteit. De auteurs geven verklaringen voor het feit dat de resultaten van de studies uiteenlopen. Ten eerste varieerde de kwaliteit van de echo-

scopist en de positie van de foetus tijdens de echo. Ten tweede was een aantal van de studies er niet op gericht ernstige structurele afwijkingen te detecteren. Ten slotte werden ernstige structurele afwijkingen in de papers verschillend geclassificeerd.

Farraposo e.a. benadrukken net als Karim e.a. het belang van training en het gericht screenen op ernstige structurele afwijkingen bij foetussen om de sensitiviteit van echoscopie te verbeteren.⁸

Rossi en Prefumo⁹ hebben een meta-analyse uitgevoerd naar de effectiviteit van echoscopie bij een zwangerschapsduur van 11 tot 14 weken. Publicaties tot december 2012 werden geïnccludeerd. De resultaten voor 78.002 foetussen werden bij elkaar genomen. Bij 1,2 procent daarvan (996) was sprake van een structurele afwijking. Van deze afwijkingen werd 51 procent (472 van de 957) gedetecteerd. De meeste afwijkingen van de nek en buik werden gedetecteerd (92 respectievelijk 88 procent), de helft van de afwijkingen in hart en centrale zenuwstelsel (48 respectievelijk 51 procent) en een lager percentage afwijkingen in de ledematen, het urogenitale stelsel en het gezicht. Er waren verder enkele duidelijke trends:

- de detectiegraad was hoger bij een combinatie van afwijkingen in een foetus
- de detectiegraad was ook hoger wanneer buik- en vaginale echo's werden gecombineerd
- de detectiegraad nam toe met de zwangerschapsduur
- de detectiegraad was hoger bij zwangere vrouwen met een hoog risico op afwijkingen – wellicht doordat daar zorgvuldiger werd gekeken door de echoscopist.

Rossi en Prefumo wijzen erop dat de variatie in de detectiegraad bij de diverse afwijkingen voor een groot deel kan worden verklaard door het natuurlijk beloop van de ontwikkeling van de foetus. Hierbij geldt ook dat een deel van de afwijkingen die worden ontdekt bij 11 tot 14 weken zwangerschap, spontaan verdwijnt. Dit geldt bijvoorbeeld voor megacystis en omphalocele bij euploïde foetussen^{10,11}

Saltvedt e.a.¹² vergeleken de opbrengst van een echo bij 12 weken zwangerschap met die van een echo bij 18 weken zwangerschap in een *randomized controlled trial* (RCT) onder 36.108 ongeselecteerde zwangere vrouwen in Zweden, tussen 1999 en 2002. Afwijkingen bij de foetussen werden verdeeld in vier categorieën:

- 1 letale afwijkingen

- 2 ernstige afwijkingen, geassocieerd met mogelijkheid tot overleven en ernstige onmiddellijke morbiditeit of langetermijnmorbiditeit
- 3 matig ernstige afwijkingen, geassocieerd met korte- of langetermijnmorbiditeit van matige ernst
- 4 milde afwijkingen, geassocieerd met milde morbiditeit of sporadisch met langetermijnmorbiditeit.

Ernstige afwijkingen in de foetus kwamen voor bij 2,1 procent van de onderzochte vrouwen (752 van de 36.108) en was in beide groepen identiek. In de groep die met 18 weken zwangerschap een echo kreeg werd 40 procent van de foetussen met een ernstige afwijking vóór 22 weken zwangerschap opgespoord. In de groep die met 12 weken zwangerschap een echo kreeg was dit 30 procent. Het verschil tussen beide groepen was echter niet statistisch significant. In de groep die met 12 weken zwangerschap een echo kreeg werd 76 procent van de foetussen met een letale afwijking (11 van de 16) en 14 procent van de foetussen met een ernstige afwijking (23 van de 160) bij die echo geïdentificeerd. In totaal ging het om 20 procent van de foetussen met een letale of ernstige afwijking (34 van de 176).

Bij de 12-wekenscreening moesten de echo's veel vaker worden herhaald: in 22 procent van de gevallen, tegenover 5 procent bij de 18-wekenecho. Deze studie is echter al verouderd. De gevonden detectiegraad van zowel de eerste-trimester- als de tweede-trimester-echo is laag in vergelijking met de detectiegraad die in recentere studies is vastgesteld.

Becker en Wegner¹³ onderzochten in Duitsland de opbrengst van echoscopie bij een zwangerschapsduur van 11 tot 14 weken bij 3.094 zwangere vrouwen ouder dan 35 jaar, tussen 1997 en 2004. In deze studie werden ook aneuploïde foetussen meegenomen. Ernstige structurele afwijkingen werden gedefinieerd als afwijkingen die (zonder behandeling) niet met het leven verenigbaar zijn of een ernstige beperking veroorzaken. Ernstige structurele afwijkingen in de foetus kwamen voor bij 2,8 procent van de zwangerschappen (86 van de 3.094). Van deze ernstige afwijkingen werd 83,7 procent (72 van de 86) gedetecteerd. Ernstige hartafwijkingen in de foetus werden vastgesteld bij 1,2 procent van de zwangerschappen (38 van de 3.094). Van deze afwijkingen werd 84,2 procent gedetecteerd: 96,7 procent van de hartafwijkingen in foetussen met een nekplooi $\geq 2,5$ mm en 37,5 procent van de afwijkingen in foetussen met een nekplooi $< 2,5$ mm.

Syngelaki e.a.¹⁴ analyseerden data uit echoscopie die tegelijk met de nekplooi-meting voor de combinatietest werd uitgevoerd bij 45.191 zwangere vrouwen in het Verenigd Koninkrijk tussen 2006 en 2009. Binnen het Britse systeem doen veruit de meeste zwangere vrouwen mee aan dit onderzoek, en wordt standaard de foetus kort doorgelicht op ernstige structurele afwijkingen die letaal zijn of geassocieerd zijn met een ernstige beperking. Bij 0,7 procent van de zwangerschappen (332 van de 45.191) was er sprake van een aneuploidie; deze zwangerschappen werden buiten de verdere analyse gehouden. In 0,47 procent van de overige zwangerschappen (231 van de 44.859) werd bij de 11-13-wekenecho een afwijking gevonden. Van de zwangere vrouwen bij wie geen afwijking was geconstateerd namen er 42.643 deel aan een 20-23-wekenecho voor structurele afwijkingen (de rest waren *lost to follow-up*, beëindigden de zwangerschap om psychosociale redenen of hadden een miskraam). In 0,6 procent van deze gevallen (262 van de 42.381) werd tijdens de tweedetrimester-echo een afwijking gevonden. 40.905 zwangerschappen zonder afwijkingen bij het echoscopisch onderzoek eindigden in de geboorte van een levend kind (de rest waren *lost to follow-up*, of er was sprake van intrauterine sterfte). Bij 13 kinderen werd post-nataal een afwijking vastgesteld (0,03 procent).

Syngelaki e.a. verdelen de afwijkingen in drie groepen op basis van het percentage dat in het eerste trimester werd gedetecteerd. Ten eerste zijn er afwijkingen die altijd kunnen worden gedetecteerd rond het einde van het eerste trimester: acranie, alobaire holoprosencefalie, omphalocoele, gastroschisis, body stalk anomaly en megacystis. Deze laatste afwijking is in 90 procent van de chromosomaal normale foetussen overigens tijdelijk en verdwijnt dan vanzelf.¹¹ Ten tweede zijn er afwijkingen die soms kunnen worden gedetecteerd, afhankelijk van het precieze ontwikkelingsstadium en de ervaring van de echoscopist. Hieronder vallen bijvoorbeeld hartafwijkingen. Tot slot zijn er afwijkingen die nooit aan het einde van het eerste trimester kunnen worden gedetecteerd, omdat de betreffende structuren nog niet gevormd of nog niet goed zichtbaar zijn. De resultaten voor een selectie van de eerste twee typen afwijkingen worden ter verduidelijking in de tabel hieronder weergegeven.

Table 1 Structurele afwijkingen die volgens Syngelaki e.a. (2011) kunnen worden opgespoord tussen 11 en 13 weken zwangerschap.^a

Deel van de foetus	Structurele afwijking	Detectieratio bij 11-13 weken zwangerschap
Neurale buis	Acranie (of anencefalie)	100% (29/29)
	Spina bifida	14,3% (3/21)
Hersenen	Alobaire holoprosefalie	100% (2/2)
Abdomen	Hernia diafragmatica	50% (4/8)
	Omphalocele (met of zonder lever)	100% (60/60)
	Gastroschisis	100% (19/19)
Nier	Vergrote blaas (boven/onder 16mm) ^b	100% (29/29)
	Polycysteuze nieren	33% (2/6)
Gezicht	Schisis	5% (1/20)
Skelet	Letale skelet dysplasie	50% (3/6)
	Eenzijdige verkorte femur	50% (2/4)
	Afwezige hand of voet	77,8% (7/9)
	Polydactylie	60% (12/20)
Overig	Body stalk anomaly	100% (5/5)

^a De gegevens in tabel 1 zijn waarschijnlijk een onderschatting, gegeven de verbetering van techniek en protocollering.

^b Een vergrote blaas onder de 16mm is tijdelijk, wanneer de foetus geen andere afwijkingen vertoont.

Iliescu e.a. onderzochten tussen 2010 en 2012 in Roemenië en Griekenland een strak geprotocolleerde echoscopie bij een zwangerschapsduur van 11 tot 14 weken bij een groep van 5.472 ongeselecteerde zwangere vrouwen.¹⁵ Deze groep kreeg zowel een eerste- als tweedetrimester-echoscopie (tussen 18 en 22 weken zwangerschap) aangeboden. Afwijkingen in de foetus werden gedefinieerd als ernstig wanneer zij letaal waren of geassocieerd met ernstige onmiddellijke morbiditeit of langetermijnmorbiditeit. Afwijkingen werden gedefinieerd als matig of mild wanneer zij geassocieerd waren met korte- of langetermijnmorbiditeit van milde of matige ernst. Ernstige structurele afwijkingen in de foetus kwamen voor bij 1,39 procent van de zwangerschappen (76 van de 5.472). Van deze afwijkingen werd 76 procent (58 van de 76) bij de eerstetrimester-echo herkend, 21 procent (16 van de 76) bij de tweedetrimester-echo en 3 procent (2 van de 76) pas bij de geboorte. Het precieze percentage fout-positieven van het vroege echoscopische onderzoek kon niet worden berekend omdat niet na alle zwangerschapsafbrekingen pathologisch onderzoek werd uitgevoerd. De *false positive ratio* (FPR) was 3,67 procent, gebaseerd op de afwijkingen die niet werden bevestigd bij evaluatie. Het aantal fout-positieven nam af met de toenemende ervaring van de echoscopisten. Het merendeel van de fout-positieven betrof

afwijkingen van het hart (57,75 procent). Ernstige congenitale hartafwijkingen in de foetus werden vastgesteld bij 0,54 procent van de zwangerschappen (30 van de 5.472), waarvan 90 procent (27 van de 30) in het eerste trimester werd gedetecteerd met behulp van het uitgebreide protocol. Neurologische afwijkingen in de foetus werden vastgesteld bij 0,42 procent van de zwangerschappen (23 van de 5.472), waarvan 69,5 procent (16 van de 23) in het eerste trimester werd gedetecteerd.

Andere recente papers over het vroeg opsporen van hartafwijkingen in de foetus gaan over een iets latere zwangerschapsduur (van 14 tot 16 weken).^{16,17} Vaak wordt een specifieke hartecho gedaan omdat er sprake is van een verhoogd risico, bijvoorbeeld door een verdikte nekplouï bij eerdere screening. Bij 14 tot 16 weken vinden Mogra e.a. bijvoorbeeld alle ernstige congenitale hartafwijkingen en het merendeel van de milde afwijkingen (zij geven geen definitie van ernst).¹⁶

3.1 De rol van markers bij eerstetrimester-echoscopie

Bepaalde echoscopische markers kunnen een aanwijzing geven dat een foetus een afwijking heeft, ook wanneer deze niet direct is waar te nemen.

De bekendste marker die bij eerstetrimester-echoscopie wordt gebruikt is de nekplouï. Bij een nekplouï dikker dan 3,5 mm is er een grotere kans op afwijkingen, met name chromosomale afwijkingen en hartafwijkingen. De kans op een afwijking neemt toe naarmate de nekplouï dikker is. Uit onderzoek dat in Nederland is uitgevoerd naar 675 foetussen met een nekplouï > 95e percentiel bleek in 33 procent van de gevallen (224) sprake van een chromosomale afwijking.¹⁸ Bij de overige 451 foetussen met een verdikte nekplouï was de kans op een slechte zwangerschapsuitkomst 19 procent. Dit varieerde van 8 procent voor de foetussen met een nekplouï tussen het 95e percentiel-3,5 mm en 80 procent voor de foetussen met een nekplouï > 6,5 mm. Van de foetussen met een verdikte nekplouï zonder chromosomale afwijkingen werden er 421 onderzocht met een echoscopisch onderzoek na ongeveer 20 weken zwangerschap. Bij 13 procent van deze foetussen (54) werd een afwijking gevonden. Wanneer er geen chromosomale afwijkingen of structurele afwijkingen zichtbaar zijn bij 20 weken, is de prognose van foetussen met een verdikte nekplouï goed.¹⁹

Voor andere markers dan de nekplouï zijn veel minder data beschikbaar. Uit retrospectieve studies waarbij deskundigen echobeelden hebben beoordeeld blijkt dat spina bifida in het eerstetrimester-echoscopie in veel gevallen kan worden gedetecteerd met behulp van bepaalde markers, zoals het ontbreken van de

cisterna magna²⁰ de afwezigheid van het vierde ventrikel en een gebrek aan *intercranial translucency*.²¹ Het grote probleem met het gebruik van dergelijke markers is echter het aantal fout-positieven: dat lag bijvoorbeeld voor het ontbreken van de cisterna magna tussen de 11 en de 16 procent, afhankelijk van de deskundige. Dat is zodanig hoog dat het zinvoller lijkt om tot het tweede trimester af te wachten, wanneer met een hoge mate van zekerheid kan worden vastgesteld of er sprake is van spina bifida.

Ook hartafwijkingen kunnen in het eerste trimester worden gedetecteerd met markers. Uit *case control*-onderzoek onder 197 foetussen met een hartafwijking en 394 zonder blijkt dat ruim twee derde van de foetussen met een hartafwijking aan het einde van het eerste trimester een afwijking in de hoek van de hart-as heeft.²² Bij de controles was slechts in 2,8 procent van de gevallen sprake van een afwijkende hart-as.

3.2 Nederlandse data over opbrengst van eerstetrimester-echoscopie

In de regio Noord-Nederland is recent een studie gedaan naar de opbrengst van een echoscopisch onderzoek bij een zwangerschapsduur van 11 tot 14 weken.²³ Het UMCG, het Isala-ziekenhuis en zes echoscopiepraktijken deden mee aan het onderzoek. Het onderzoek werd verricht door echoscopisten die ervaren waren met de nekploometing, maar die meestal voor het eerst de foetale anatomie dusdanig uitgebreid beoordeelden. De inclusie liep van november 2012 tot december 2015. Het onderzoek werd volgens een gestructureerd protocol uitgevoerd. Het onderzoek duurde 15 tot 20 minuten langer dan een nekploometing. Alle deelnemende vrouwen kregen ook een 20-wekenecho aangeboden en de uitkomst van de zwangerschap werd bijgehouden.

In het onderzoek werden 5.534 zwangere vrouwen geïncludeerd; 4.729 vrouwen die voor de combinatietest hadden gekozen en 805 vrouwen met een verhoogd risico op afwijkingen. Structurele afwijkingen in de foetus kwamen voor bij 1,39 procent van de zwangerschappen. In totaal werden 55 structurele afwijkingen prenataal ontdekt en 16 structurele afwijkingen postnataal. Van de 55 structurele afwijkingen werden er 25 ontdekt tijdens het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) in het eerste trimester van de zwangerschap en 30 tijdens het tweedetrimester-SEO. De ernstige, veelal letale afwijkingen (de zogenaamde *big 8*)* werden allemaal tijdens het eerstetrimester-SEO ontdekt.

* Deze afwijkingen zijn: anencefalie/acranie, holoprosencefalie, exencefalie, grote NT/hygroma colli, mega-omfalocoele, megablaas (> 15 mm), body stalk anomalie/siamesetweelingen en andere vergelijkbare ernstige misvormingen en ernstige skelet-dysplasieën.

Wanneer bij het eerstetrimester-SEO een afwijking werd geconstateerd, koos 60 procent van de zwangere vrouwen (15 van de 25) voor een zwangerschapsafbreking. Ongeveer 12 procent van de 25 vroeg opgespoorde structurele afwijkingen eindigde in intra-uteriene sterfte. Wanneer in het tweedetrimester-SEO een afwijking werd geconstateerd, werd in 23,3 procent van de gevallen (7 van de 30) gekozen voor een zwangerschapsafbrekening. De zwangerschapsafbrekingen naar aanleiding van bevindingen bij het eerstetrimester-SEO vonden gemiddeld plaats na 15 weken + 1 dag zwangerschap; dit is voordat beweging van de foetus kan worden waargenomen en ruim voor de abortusgrens van 24 weken.

Vijf zwangere vrouwen (0,09 procent) werden doorverwezen voor vervolgonderzoek op grond van een fout-positieve uitslag na het eerstetrimester-SEO en 31 zwangere vrouwen (0,63 procent) op grond van een fout-positieve uitslag na het tweedetrimester-SEO. De fout-positieve uitkomsten van het eerstetrimester-SEO werden meestal binnen een week herkend bij echoscopisch vervolgonderzoek. Van alle fout-positieve uitkomsten werd in één geval uiteindelijk pas bij 19 weken zwangerschap vastgesteld dat er geen sprake was van een afwijking in de foetus.

De auteurs van de studie concluderen dat het volgen van een gestructureerd protocol belangrijk is voor de opbrengst van het eerstetrimester-SEO, zoals ook door Karim e.a. en Syngelaki e.a. naar voren is gebracht.^{7,14} Zij merken op dat het belangrijk is dat een dergelijk onderzoek niet voor de grens van 11 + 6 dagen zwangerschap plaatsvindt, omdat de ontwikkeling van bepaalde structuren anders nog niet ver genoeg gevorderd is om met zekerheid vast te stellen of de foetus een afwijking heeft. Gezien de relatief hoge prevalentie van structurele afwijkingen in vergelijking met chromosomale afwijkingen zien zij een eerstetrimester-SEO als een belangrijk onderdeel van de prenatale zorgverlening.

4 Opbrengst SEO bij 18 tot 20 weken zwangerschap

Het SEO wordt sinds 2007 aangeboden aan alle zwangere vrouwen en wordt uitgevoerd bij een zwangerschapsduur van 18 tot 22 weken.^{24,25} In 2007 is een vergunning voor het SEO afgegeven gericht op neurale-buisdefecten zoals spina bifida en anencefalie. De reden dat de vergunning zich beperkte tot deze afwijkingen was dat er onvoldoende wetenschappelijke data waren over de opbrengst en het klinisch nut van gerichte screening op andere structurele afwijkingen. Tegelijkertijd was men zich ervan bewust dat het onmogelijk is om alleen naar neurale-buisdefecten te kijken.

In de landelijke evaluatie en monitoring van het SEO worden behalve de geconstateerde defecten ook de deelname aan de counseling en de screening bij-

gehouden.^{4,26-31} De laatst beschikbare monitor uit 2014 vermeldt het percentage SEO's waarbij vervolgonderzoek of herhalingsonderzoek werd geadviseerd (0,7 respectievelijk 4,8 procent), het percentage foetussen waarbij een vermoeden van een neuraal-buisdefect bestond (0,033 procent), en het percentage foetussen waarbij het vermoeden van een afwijking bestond (3,3 procent).⁴ Gegevens over de individuele aandoeningen zijn niet voor handen. Het aantal gemiste diagnoses en de fout-positieven zijn niet te herleiden. De data zijn incompleet, waardoor vergelijkingen tussen de jaren, de regio's en de uitkomsten niet eenvoudig zijn te maken. Het is daarom niet mogelijk om de detectiegraad van het SEO te beschrijven zoals dat hierboven voor eerstetrimester-echoscopie is gedaan.

Om toch een beter beeld te krijgen van de effectiviteit van het SEO worden in de hiernavolgende paragraaf als voorbeeld data uit het jaarverslag van het Verloskundig Centrum Nijmegen en omgeving voor het jaar 2013 beschreven. Verder lopen er enkele onderzoeksprojecten waarbij de effecten en de kwaliteit van het SEO in kaart worden gebracht voor individuele afwijkingen. Er is al gepubliceerd over de effectiviteit van screening op neurale-buisdefecten, ernstige aangeboren hartafwijkingen en schisis. Op basis van dit onderzoek is een redelijke inschatting te maken van de sensitiviteit van het SEO voor deze aandoeningen.

4.1 Data over SEO van Verloskundig Centrum Nijmegen en omgeving

Het Verloskundig Centrum Nijmegen en omgeving (VCN) registreert elk jaar nauwkeurig de data over prenatale screening. Hoewel de populatie te klein is voor een extrapolatie naar opbrengst per afwijking of naar landelijk niveau, geven deze data toch een betere indruk van de opbrengst van het SEO dan de officiële monitor. Hieronder worden de data voor het jaar 2013 beschreven.

In 2013 voerde het VCN 2.140 SEO's uit.³² Van de onderzochte zwangere vrouwen werd 4,4 procent (94) doorverwezen voor vervolgonderzoek: 1,6 procent vanwege de verdenking van een afwijking, 1,6 procent vanwege de aanwezigheid van markers, 0,8 procent wegens afwijkende biometrie en 0,3 procent omdat het niet mogelijk was om een compleet beeld te krijgen. Het verwijzpercentage van het VCN is hoger dan het regionale gemiddelde, dat rond de 3 procent ligt.

De verdenking dat de foetus een afwijking had werd in 71 procent van de gevallen (24 van de 34) bevestigd; de hoeveelheid fout-positieven bedroeg 29 procent (10 van de 34 gevallen), hetgeen correspondeerde met 0,47 procent van het totale aantal SEO's. Bij de foetussen die werden onderzocht op afwijkende markers werd het vermoeden van een afwijking in 77 procent van de gevallen (27 van de 35) bevestigd; de hoeveelheid fout-positieven bedroeg 23 procent

(8 van de 35 gevallen). Bij de foetussen die werden onderzocht op afwijkende biometrie ($< p5$ of $> p95$) werd het vermoeden van een afwijking in bijna de helft van de gevallen (9 van de 19) bevestigd en in de andere helft van de gevallen niet (10 van de 19). Bij de foetussen met een afwijkende marker of afwijkende biometrie was overigens niet in alle gevallen sprake van een onderliggende afwijking.

Alles bij elkaar genomen werden in 70 procent van de gevallen (66 van de 94) de bevindingen van het SEO bevestigd. In 30 procent van de gevallen (28 van de 94) was er sprake van een fout-positief resultaat. Al deze kinderen zijn gezond geboren. In totaal werden met het SEO dertig foetussen met één of meer afwijkingen opgespoord (1,4 procent). In vijf van deze gevallen werd besloten tot een zwangerschapsafbreking binnen een zwangerschapsperiode van 24 weken.

Bij de screen-negatieve vrouwen (2.046) werd in tien gevallen op een later moment in de zwangerschap, vlak na de geboorte of in de eerste week na de bevalling toch een afwijking gevonden. In drie gevallen had deze afwijking bij het SEO kunnen worden opgespoord. Het percentage fout-negatieven bedroeg daarmee 0,14 procent (3 van de 2.046).

4.2 Effectiviteit van SEO voor opsporing van neurale-buisdefecten

Het doel van het SEO is formeel het opsporen van neurale-buisdefecten zoals spina bifida en anencefalie. Fleurke-Rozema e.a. hebben de periode 2003-2006 (vóór de invoering van het SEO) vergeleken met de periode 2008-2011.

Na de invoering van het SEO is het aantal gevallen van spina bifida gedetecteerd voor 24 weken zwangerschap gestegen van 43 procent (34 van de 79) naar 88 procent (75 van de 85).³³ Dit heeft ertoe geleid dat het aantal zwangerschapsafbrekingen is toegenomen van 37 procent (29 van de 79) naar 69 procent (59 van de 85), gecombineerd met een daling in het aantal gevallen van perinatale sterfte van 30 procent (24 van de 79) naar 7 procent (6 van de 85).

Het aantal pasgeborenen met spina bifida dat de eerste 28 dagen overleeft is niet significant veranderd: van 33 procent (26 van de 79) naar 24 procent (20 van de 85). De meerderheid van de gevallen van anencefalie wordt al vóór het SEO opgespoord.⁶

4.3 Effectiviteit van SEO voor opsporing van hartafwijkingen

Ernstige aangeboren hartafwijkingen worden sinds de invoering van het SEO veel vaker prenataal opgespoord dan voorheen. Baardman e.a. vergelijken de

periode 2001-2005 met de periode 2007-2011 en laten zien dat de prenatale detectie van ernstige hartafwijkingen die worden gekenmerkt door een afwijkend vierkamerbeeld na de invoering van het SEO verbeterde: van 34,6 procent (18 van de 52 gevallen) naar 84,8 procent (56 van de 66 gevallen).³⁴ Dit resulteerde in een toename van het aantal zwangerschapsafbrekingen voor dit type afwijking van 15,4 procent (8 van de 52) naar 51,5 procent (34 van de 66). Voor een tweede groep ernstige hartafwijkingen is visualisatie van de *outflow tracts* noodzakelijk om de afwijking te herkennen. De prenatale detectie van dit type hartafwijkingen, met een normaal vierkamerbeeld, verbeterde na de invoering van het SEO van 14,3 procent (10 van de 70 gevallen) naar 29,6 procent (16 van 54 gevallen). Dit resulteerde in een toename van het aantal zwangerschapsafbrekingen voor dit type afwijking van 1,4 procent (1 van de 70) naar 7,4 procent (4 van de 54). De detectiegraad van deze afwijkingen kan waarschijnlijk nog verder toenemen door verbeterde apparatuur en protocollering.

Van Velzen e.a. rapporteren soortgelijke cijfers over de prenatale detectie van aangeboren hartafwijkingen.³⁵ De periode 2002-2006 werd vergeleken met de periode 2007-2011, na de invoering van het SEO. De prenatale detectiegraad voor hartafwijkingen nam toe van 35,8 procent (362 van de 1.013 gevallen) naar 59,7 procent (536 van de 899 gevallen). De detectie van geïsoleerde hartafwijkingen steeg van 22,8 procent (141 van de 619 gevallen) naar 44,2 procent (233 van de 527 gevallen). Het percentage zwangerschappen dat werd afgebroken wanneer een ernstige hartafwijking werd ontdekt voor 24 weken nam niet significant toe (50,0 procent versus 52,7 procent), maar omdat er na invoering van het SEO meer afwijkingen werden ontdekt (248 versus 499 gevallen in een periode van vier jaar) verdubbelde het aantal afbrekingen in de absolute zin (124 versus 263).³⁵

Het prenataal detecteren van bepaalde hartafwijkingen, bijvoorbeeld transpositie van de grote arteriën, kan leiden tot lagere mortaliteit en morbiditeit omdat dan kort na de geboorte een behandeling kan worden ingezet.³⁶ De detectie van deze afwijking steeg na de introductie van het SEO van 15,7 procent (13 van de 83 gevallen in de periode 2002-2006) naar 41,0 procent (25 van de 61 gevallen in de periode 2007-2011).³⁶ Geen van de kinderen met een prenatale diagnose in de gehele periode 2002-2011 overleed binnen een jaar na de geboorte (0 van de 34), terwijl 11,4 procent van de kinderen die pas na de geboorte werden gediagnosticeerd in het eerste levensjaar overleed (12 van de 105).

Van Velzen e.a. hebben ook gepubliceerd over de specificiteit van de prenatale diagnose van hartafwijkingen.³⁷ Hierbij zijn de diagnoses pre- en postnataal ver-

geleken. De prenatale diagnose was correct in 82,1 procent van de gevallen (581 van de 708), in 9,9 procent van de gevallen (70 van de 708) waren er verschillen die geen effect hadden op de uitkomsten en in 8,1 procent van de gevallen (57 van de 708) was de prenatale diagnose incorrect. Wanneer de pre- en postnatale diagnose niet overeen kwamen was er vaak sprake van trisomie 21, structurele afwijkingen buiten het hart of een hoog BMI van de zwangere vrouw.

4.4 Effectiviteit van SEO voor opsporing van schisis

Sinds de introductie van het SEO is de prenatale detectie van schisis zonder andere geassocieerde structurele afwijkingen toegenomen van 32 procent (32 van de 101 gevallen) naar 82 procent (42 van de 51 gevallen).³⁸ Dit leidde niet tot een toename in afbreking van zwangerschappen met een schisis.

5 Manieren om kwaliteit van echoscopische screening te vergroten

Het volgen van een gedetailleerd protocol verbetert de sensitiviteit van echoscopisch onderzoek zonder dat de routinescreening veel langer hoeft te duren. Daarnaast verbetert de sensitiviteit van de echo naarmate de uitvoerder van het onderzoek meer ervaren is.^{7,15} Inmiddels zijn er internationale richtlijnen voor het doen van eerstetrimester-echoscopie.³⁹ Hierin wordt aanbevolen aan het eind van het eerste trimester in ieder geval te kijken naar zwangerschapsduur op basis van *crown-rump-length* (CRL), naar het aantal foetussen en desgewenst naar structurele afwijkingen of aanwijzingen voor aneuploidie. Deze richtlijnen bieden een mogelijk handvat voor het ontwikkelen van een gedetailleerd protocol. In Nederland wordt er al veel aandacht besteed aan protocollering en training voor de nekploumeting en het SEO, wat leidt tot een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van deze testen in Nederland. De combinatie heeft in Nederland door de protocollering en certificering van uitvoerders bijvoorbeeld een hogere sensitiviteit dan in België.⁴⁰

Literatuur

- 1 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.
 - 2 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.
-

- 3 NVOG. Modelprotocol datering van de zwangerschap. 2011.
- 4 Atsma F, Liefers J, Habets K. Monitor 2014 Screeningsprogramma downsyndroom en Structureel
Echoscopisch Onderzoek. 3/1/2016.
- 5 Agt HME van, Schoonen HMJD, Fracheboud J, de Koning HJ. Monitor geïnformeerde
besluitvorming prenatale screening 2011 landelijke en regionale uitkomsten. Erasmus MC, afd.
Maatschappelijke Gezondheidszorg; 2012.
- 6 Fleurke-Rozema JH, van Leijden L, van de Kamp K, Pajkrt E, Bilardo CM, Snijders RJ. Timing of
detection of anencephaly in The Netherlands. *Prenat Diagn* 2015; 35(5): 483-5.
- 7 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.
- 8 Farraposo S, Montenegro N, Matias A. Evaluation of the role of first-trimester obstetric ultrasound in
the detection of major anomalies: a systematic review. *J Perinat Med* 2014; 42(2): 141-9.
- 9 Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal
structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013; 122(6): 1160-7.
- 10 Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and
outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(1):
10-4.
- 11 Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation:
chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;
21(4): 338-41.
- 12 Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in
chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation-a randomised
controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG* 2006; 113(6): 664-74.
- 13 Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week
scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(6): 613-8.
- 14 Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal
non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31(1): 90-102.
- 15 Iliescu D, Tudorache S, Comanescu A, Antsaklis P, Cotarcea S, Novac L, e.a. Improved detection
rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol.
Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42(3): 300-9.
- 16 Mogra R, Saaid R, Kesby G, Hayward J, Malkoun J, Hyett J. Early fetal echocardiography:
Experience of a tertiary diagnostic service. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015.
- 17 Zidere V, Bellsham-Revell H, Persico N, Allan LD. Comparison of echocardiographic findings in
fetuses at less than 15 weeks' gestation with later cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*
2013; 42(6): 679-86.
- 18 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.
-

- 19 Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: what next? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(3): 355-66.
- 20 Mangione R, Dhombres F, Lelong N, Amat S, Atoub F, Friszer S, e.a. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(4): 416-20.
- 21 Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(3): 249-52.
- 22 Sinkovskaya ES, Chaoui R, Karl K, Andreeva E, Zhuchenko L, Abuhamad AZ. Fetal cardiac axis and congenital heart defects in early gestation. *Obstet Gynecol* 2015; 125(2): 453-60.
- 23 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.
- 24 ACOG practice bulletin. Ultrasonography in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2009; 113(2(1)): 451-61.
- 25 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening en neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/05WBO.
- 26 Fracheboud J, van Agt HEM, de Koning HJ. Landelijke inventarisatie van verrichtingen in het kader van de prenatale screening op Downsyndroom en van het Structureel Echoscopisch Onderzoek - o.b.v. beschikbare data 2008 -. Centrum voor Bevolkingsonderzoek R. 2010.
- 27 Fracheboud J, van Agt HME, de Koning HJ. Monitoring 2009; screeningsprogramma Downsyndroom/Structureel Echoscopisch Onderzoek. Centrum voor Bevolkingsonderzoek R. 2011.
- 28 Fracheboud J, van Agt HME, de Koning HJ. Monitoring 2010 van gerapporteerde verrichtingen van het screeningsprogramma Downsyndroom/Structureel Echoscopisch Onderzoek. RIVM CvB. 2012.
- 29 Fracheboud J, van Agt HME, de Koning HJ. Monitoring 2011 van in Peridos gerapporteerde verrichtingen van het screeningsprogramma Downsyndroom/Structureel Echoscopisch Onderzoek. RIVM CvB. 2013.
- 30 Atsma F, Jansen B, Verhoef L. Monitor 2012 Screeningsprogramma downsyndroom en Structureel Echoscopisch Onderzoek. UMC R. 2014.
- 31 Atsma F, Jansen B, Liefers J. Monitor 2013 Screeningsprogramma downsyndroom en Structureel Echoscopisch Onderzoek. RadboudUMC. 2015.
- 32 Verloskundig centrum Nijmegen en omstreken. Jaarverslag 2013 prenatale screening. 12/2014.
- 33 Fleurke-Rozema JH, Vogel TA, Voskamp BJ, Pajkrt 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.
- 34 Baardman ME, du Marchie Sarvaas GJ, de Walle HE, Fleurke-Rozema H, Snijders 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.
-

- 35 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.
- 36 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.
- 37 Velzen CL van, Clur SA, Rijlaarsdam ME, Pajkrt E, Bax CJ, Hruđa J, e.a. Prenatal diagnosis of congenital heart defects; accuracy and discrepancies in a multi-center cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015.
- 38 Ensing S, Kleinrouweler CE, Maas SM, Bilardo CM, Van der Horst CM, Pajkrt E. Influence of the 20-week anomaly scan on prenatal diagnosis and management of fetal facial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44(2): 154-9.
- 39 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.
- 40 Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 - gezondeideconomische aspecten - Sunthese. Brussel: Gezondheidszorg FKvd: KCE report 222As; D/2014/10.273/33. 5/22/2014.

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.



Gezondheidsraad

Risicostratificatie

Achtergronddocument bij Prenatale screening



Risicostatificatie

Achtergronddocument bij Prenatale screening

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. A16/07, 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 achtergronddocument downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Risicostratificatie, achtergronddocument bij Prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/07.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-096-9

Inhoud

1 Inleiding 5

2 Pre-eclampsie 6

2.1 Risicostratificatie voor pre-eclampsie 7

2.2 Risicostratificatie voor pre-eclampsie in Nederland 10

2.3 Behandeling van pre-eclampsie 11

2.4 Preventieve behandeling van pre-eclampsie 11

3 Spontane vroeggeboorte 14

3.1 Risicostratificatie voor spontane vroeggeboorte 14

3.2 Risicostratificatie voor spontane vroeggeboorte in Nederland 15

3.3 Behandeling van dreigende vroeggeboorte 15

3.4 Preventieve behandeling van spontane vroeggeboorte 15

4 Foetale groeibeperking (IUGR) 19

4.1 Risicostratificatie voor IUGR 20

4.2 Risicostratificatie voor IUGR in Nederland 21

4.3 Behandeling van IUGR 22

4.4 Preventieve behandeling van IUGR 22

5 Zwangerschapsdiabetes (GDM) 22

5.1 Risicostratificatie voor GDM 23

- 5.2 Risicostratificatie voor GDM in Nederland 24
- 5.3 Preventieve behandeling van GDM 24
- 5.4 Behandeling van GDM 24

Literatuur 25

Risicostratificatie

1 Inleiding

Zwangerschapscomplicaties zoals vroeggeboorte en foetale groeibeperking kunnen worden veroorzaakt door diverse pathologische processen. Vaak gaat aan de slechte uitkomst een subklinische fase vooraf. Het is – althans in theorie – mogelijk om te screenen op risicofactoren voor zwangerschapscomplicaties en om preventief in te grijpen. Deze vorm van screening wordt ook wel ‘risicostratificatie’ genoemd.

Dit achtergronddocument vat in vogelvlucht samen wat de stand van wetenschap is rond de effectiviteit van risicostratificatie voor een aantal complicaties waarover veel nieuwe kennis beschikbaar is: pre-eclampsie (‘zwangerschapsvergiftiging’), spontane vroeggeboorte en foetale groeibeperking. Risicostratificatie voor zwangerschapsdiabetes wordt summierder behandeld. Het is weliswaar een veel voorkomende complicatie, maar er is minder nieuws over te melden.

De literatuur over deze onderwerpen is te omvangrijk om volledig te analyseren. Dit document is daarom gebaseerd op meta-analyses, *reviews* en *key papers* (publicaties die in *reviews* en door commissieleden als belangrijk worden beschouwd, bijvoorbeeld omdat zij een technologische doorbraak beschrijven of een grote groep patiënten omvatten). De commissie richt zich op ontwikkelingen die op korte termijn relevant zijn voor de praktijk. Dat betekent screeningmethodes waarvoor enig bewijs van effectiviteit bestaat en behandelingen waarbij in *randomized controlled trials* (RCT’s) resultaten zijn gevonden. In dit document

wordt bijvoorbeeld geen aandacht besteed aan de niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor screening op risicofactoren, omdat deze nog vrij ver van de praktijk af staat.

De commissie gaat in dit document alleen in op interventies die gericht zijn op zwangerschapscomplicaties en niet op interventies die gericht zijn op *risicofactoren* voor zwangerschapscomplicaties, zoals roken (een belangrijke risicofactor voor spontane vroeggeboorte en foetale groeibeperking) of overgewicht (een belangrijke risicofactor voor pre-eclampsie en zwangerschapsdiabetes). De aanpak van dergelijke risicofactoren bij vrouwen met een kinderwens en/of zwangere vrouwen is zonder meer belangrijk om zwangerschapscomplicaties te verminderen. Maar gezien de beperking in tijd konden deze onderwerpen niet in dit advies worden behandeld.

Om literatuur te verzamelen is de PubMed-database tot juni 2016 doorzocht. Daarnaast is wetenschappelijke en grijze literatuur over de verschillende onderwerpen aangeleverd door commissieleden. De overige gebruikte literatuur is gevonden op de websites van relevante instanties en in de literatuurlijsten van belangrijke papers (*snowballing*).

Risico's worden zoveel mogelijk omschreven als *relative risk* (RR). *Confidence intervals* (95 procent CI) worden omwille van de leesbaarheid alleen gegeven wanneer gemeten effecten (net) niet significant maar toch relevant zijn.

2 Pre-eclampsie

Pre-eclampsie wordt door de International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) gedefinieerd als *de novo* hypertensie die optreedt na 20 weken zwangerschap, gecombineerd met proteïnurie of andere vormen van orgaan disfunctie bij de moeder, dan wel met foetale groeibeperking.¹

Pre-eclampsie komt bij 3 tot 5 procent van de zwangerschappen voor.² De primaire oorzaak is een verstoorde ontwikkeling van de placenta, waardoor de doorbloeding inadequaat is.³ Dit leidt tot weefselschade, waarbij placentale factoren in de maternale circulatie terechtkomen en daar schade aan de bekleding van de bloedvaten aanrichten. Pre-eclampsie kan leiden tot ernstige, soms fatale complicaties bij de moeder, zoals eclampsie, leverruptuur, beroerte, longoedeem en nierfalen.⁴

Pre-eclampsie is gerelateerd aan foetale groeibeperking en spontane of geïnduceerde vroeggeboorte.^{4,5} Dit kan leiden tot gezondheidsproblemen bij het kind, ook op de langere termijn (zie hieronder). Vrouwen met pre-eclampsie hebben een grotere kans om op korte termijn hypertensie en metabool syndroom en later in het leven cardiovasculaire ziekten te ontwikkelen.⁴

Het pathofysiologisch proces dat pre-eclampsie veroorzaakt vindt vroeg in de zwangerschap plaats, maar de klinische effecten zijn pas later, na 20 weken, merkbaar. Pre-eclampsie kan worden ingedeeld aan de hand van het moment dat klinische symptomen zichtbaar worden.³ Er is geen wereldwijde consensus over de classificatie. Vaak wordt in studies onderscheid gemaakt tussen vroege pre-eclampsie, waarbij de bevalling vanwege de ernst van de symptomen binnen een zwangerschapsduur van 34 weken wordt ingeleid of spontaan plaatsvindt, en late pre-eclampsie, waarbij het kind na 34 weken zwangerschap wordt geboren. Late pre-eclampsie wordt vervolgens vaak onderverdeeld in gevallen waarbij het kind na minder dan 37 weken zwangerschap wordt geboren en gevallen waarin het *a terme* wordt geboren. De vroege vorm van pre-eclampsie betreft een minderheid van de zwangerschappen met deze complicatie, maar de morbiditeit en kans op mortaliteit is in deze gevallen het grootst.

2.1 Risicofactoren voor pre-eclampsie

Factoren die het risico op pre-eclampsie sterk verhogen zijn een geschiedenis van pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie, hypertensie, diabetes (dat vaak samenhangt met overgewicht), chronische nierziekte, en auto-immuunziekten.⁴ Factoren die een matig verhoogd risico geven zijn nullipariteit of multipariteit met een kind van een andere vader, maternale leeftijd boven de 40 jaar, polycysteus ovarieel syndroom, familiegeschiedenis van pre-eclampsie, meerlingzwangerschap, etniciteit en in vitro-conceptie.^{4,6}

Maternale risicofactoren kunnen worden gebruikt als screeningstool, maar dit is met een sensitiviteit van rond de 30 procent en een *false positive rate* (FPR) van 5 procent niet erg sensitief.⁷ Daarom is veel onderzoek verricht naar aanvullende markers die voorspellend zijn voor het ontwikkelen van pre-eclampsie (zie box 1).

Box 1: Markers voor screening op pre-eclampsie⁷

- *Mean arterial pressure (MAP, gemiddelde arteriële bloeddruk)*. Wanneer deze verhoogd is, is er een grotere kans op het ontwikkelen van pre-eclampsie.
- *Dopplermeting van de doorbloeding van de arteria uterina (Ut-PI)*. Wanneer de doorbloeding van de placenta is verstoord, is de *pulsability index (PI)* verhoogd, en bestaat er een grotere kans op het ontwikkelen van pre-eclampsie

- *Biochemische markers afkomstig van de placenta of gerelateerd aan groei van bloedvaten.* Het risico op het ontstaan van pre-eclampsie is negatief gecorreleerd met de hoeveelheid angiogene factoren in het bloed en positief gecorreleerd met de hoeveelheid antiangiogene factoren. Er zijn inmiddels ruim 400 markers getest.^{8,9} Er is een grote mate van heterogeniteit tussen studies en daarom is het lastig om de resultaten in een meta-analyse te verwerken. Enkele voorbeelden van markers die goed onderzocht zijn Placental growth factor (PIGF), PAPP-A, PP-13, s-FLT-1 en β -HCG.⁸

Voorspellende algoritmes voor pre-eclampsie

Enkelvoudige markers voor het voorspellen van pre-eclampsie hebben allemaal een lage sensitiviteit. Algoritmes die verschillende markers combineren hebben een betere voorspellende waarde. Er is inmiddels een aanzienlijke hoeveelheid literatuur over dergelijke algoritmes. De algoritmes die door de Fetal Medicine Foundation (FMF) ontwikkeld zijn in box 2 als voorbeeld uitgelicht, omdat zij aan de hand van grote cohorten laagrisico-vrouwen zijn opgesteld, en deels zijn gevalideerd.

Box 2: Algoritmes voor screening op pre-eclampsie ontwikkeld door de FMF

De FMF heeft verschillende algoritmes voor pre-eclampsie ontwikkeld aan de hand van grote cohorten zwangere vrouwen die tussen 11 en 13 weken werden gescreend. De algoritmes bevatten combinaties van maternale risicofactoren, *maternal mean arterial pressure* (MAP), de *Doppler pulsability index* van de arteria uterina (ut-PI) en verschillende biochemische markers, met name PAPP-A en PIGF¹⁰⁻¹⁵

Eerdere publicaties beschrijven afzonderlijke algoritmes voor vroege pre-eclampsie en latere pre-eclampsie.^{10,12-14} Vervolgens werden algoritmes ontwikkeld waarbij het moment van de bevalling als een continue variabele werd beschouwd.^{6,11,15,16}

Akolekar e.a. stelden aan de hand van een cohort van 58.884 zwangere vrouwen een algoritme op waarmee bij een *false positive rate* (FPR) van 5-10 procent 93-96 procent van de pre-eclampsie-gevallen < 34 weken werden gedetecteerd, 61-77 procent van de pre-eclampsie-gevallen < 37 weken en 38-54 procent van alle pre-eclampsie-gevallen.¹¹

O’Gorman e.a. ontwikkelden aan de hand van een cohort van 35.948 zwangere vrouwen vier algoritmes met verschillende combinaties van markers, waarbij interne validatie op een vijfde deel van het cohort plaatsvond. Hiermee werden 75 procent van de pre-eclampsie-gevallen < 37 weken gedetecteerd en 47 procent van de pre-eclampsie-gevallen > 37 weken bij een FPR van 10 procent.¹⁵

Eén van de FMF-algoritmes is extern gevalideerd in een cohort van 3.014 Australische zwangere vrouwen (zie ook hieronder).¹⁷ 91,7 procent van de vroege pre-eclampsie-gevallen (< 34 weken) werden gedetecteerd met een FPR van 10 procent. Vervolgens werd een cohort van 2.717 vrouwen gescreend, waarna vrouwen met een risico van meer dan 2 procent op het ontwikkelen van vroege pre-eclampsie volgens het algoritme (264 vrouwen) werd geadviseerd om ’s avonds 150 mg aspirine te nemen.¹⁸ In het observationele cohort ontwikkelden 0,4 procent van de zwangere vrouwen vroege pre-eclampsie (< 34 weken); in het interventiecohort was dit 0,04 procent. De *number needed to treat* was 29 en *number needed to screen* was 296 voor het voorkomen van een geval vroege pre-eclampsie (< 34 weken). Er was geen significant verschil in het percentage vrouwen dat tussen 34 en 37 weken zwangerschap beviel door pre-eclampsie (0,4 procent in het observationele cohort, 0,3 procent in het interventiecohort). In het observationele cohort beviel in totaal 2,36 procent van de vrouwen door pre-eclampsie, in het interventiecohort was dit 1,42 procent.

In een recente systematische *review* zijn 38 algoritmes om in het eerste trimester pre-eclampsie te voorspellen kwalitatief beoordeeld.¹⁹ De conclusie van de analyse was dat veel algoritmes niet voldoen aan bepaalde statistische regels (zoals een minimaal aantal *events per predictor* en de wijze waarop met ontbrekende meetwaarden moet worden omgegaan). Een nog belangrijker probleem was de gebrekkige validatie van de modellen. Slechts drie van de 38 onderzochte algoritmes waren intern gevalideerd (aan de hand van een ander deel van de onderzochte populatie dan het deel aan de hand waarvan het model is opgesteld). Om te achterhalen of zij hun voorspellende waarde behouden in andere populaties zouden de algoritmes ook extern moeten worden gevalideerd, dus in een andere populatie zwangere vrouwen. Slechts twee van de 38 geanalyseerde modellen waren extern gevalideerd door andere onderzoeksgroepen; in een andere populatie bleken zij minder goed te presteren.^{17,20}

Een Amerikaanse groep heeft een externe validatie studie van acht algoritmes verricht, waaronder twee modellen van de Fetal Medicine Foundation (FMF, zie

ook box 2).²⁰ De FMF-algoritmes werden aan de hand van een cohort van 8.366 zwangere vrouwen ontwikkeld.^{12,14} Het ene omvatte maternale factoren, MAP en Ut-PI en had voor een FPR van 10 procent een detectie van 89 procent voor vroege pre-eclampsie (< 34 weken).¹² Hetzelfde algoritme met als aanvullende parameter een PAPP-A-bepaling had een sensitiviteit van 95 procent bij een FPR van 10 procent.¹⁴ Oliveira e.a. toetsten deze algoritmes in een cohort van meer dan 2.300 Amerikaanse zwangere vrouwen. De sensitiviteit was in dit cohort 53 procent respectievelijk 52 procent, bij een FPR van 10 procent, voor de detectie van vroege pre-eclampsie. De modellen presteerden dus aanzienlijk minder goed in de Amerikaanse onderzoekspopulatie. Dit gold niet alleen voor de FMF-modellen, maar voor zeven van de acht onderzochte algoritmes.²⁰

Deze resultaten kunnen op verschillende manieren worden verklaard. De eerste verklaring is dat de onderzoekspopulatie te zeer verschilt van de populatie aan de hand waarvan het model is opgesteld. Zo was de prevalentie van vroege pre-eclampsie in het Amerikaanse cohort (1,0 procent) hoger dan in het Britse FMF-cohort (0,44 procent). Dat het enige algoritme dat net zo goed of beter presteerde in het Amerikaanse cohort aan de hand van een Amerikaanse populatie was ontwikkeld,²⁰ ondersteunt deze hypothese. Een andere mogelijkheid is dat er fouten in de modellen zitten door *overfitting*, hetgeen aansluit bij de bevinding dat er statistische onvolkomenheden in de meeste modellen zitten.¹⁹ Ten slotte had de parameter Ut-PI bij Oliveira e.a. geringe voorspellende waarde, terwijl dit bij ander onderzoek steeds een robuuste parameter was.²¹ Sweeting e.a. merken op dat deze parameter gevoelig is voor kwaliteit van de echoscopie en dat het belangrijk is om de kwaliteit te controleren.²¹ Park e.a. hebben het FMF-model met maternale factoren, MAP, Ut-PI en PAPP-A retrospectief gevalideerd in een Australische populatie van 3.014 zwangere vrouwen.^{14,17} Van de vroege pre-eclampsie-gevallen (< 34 weken zwangerschap) werd 91,7 procent gedetecteerd met een FPR van 10 procent, wat vergelijkbaar is met de oorspronkelijke populatie. Met een FPR van 5 procent werden slechts 41,7 procent van de vroege pre-eclampsie-gevallen in deze populatie gedetecteerd, wat aanmerkelijk minder goed was dan de detectie in oorspronkelijke populatie (83 procent).

2.2 Risicostratificatie voor pre-eclampsie in Nederland

Op dit moment wordt in Nederland niet gescreend op het risico om pre-eclampsie te ontwikkelen. Wel wordt de bloeddruk van zwangere vrouwen gemonitord.²² Ook wordt een anamnese afgenomen waarbij wordt gevraagd naar familiegeschiedenis en risicofactoren zoals diabetes en (daarmee samenhangend)

overgewicht. De Nederlandse RESPECT-studie naar verbetering van risicoselectie richt zich onder andere op pre-eclampsie en loopt nog tot eind 2016.²³

2.3 Behandeling van pre-eclampsie

Wanneer pre-eclampsie eenmaal is ontstaan, is er is geen definitieve behandeling anders dan het inleiden van de bevalling.⁵ Het besluit om de bevalling te induceren is een afweging van de risico's die voor zowel moeder als kind verbonden zijn aan het voortzetten van de zwangerschap tegen de risico's die het beëindigen van de zwangerschap met zich meebrengt voor het kind. In gevallen waarbij de bloeddruk zeer hoog is, worden bloeddrukverlagende middelen voorgeschreven en, in ernstige gevallen, magnesiumsulfaat om progressie naar eclampsie te voorkomen.²⁴

2.4 Preventieve behandeling van pre-eclampsie

Er zijn sterke aanwijzingen dat pre-eclampsie en daarmee geassocieerde complicaties zoals vroeggeboorte en een laag geboortegewicht zouden kunnen worden voorkomen of gedempt door middel van calciumsuppletie en aspirine-profylaxe.

Calciumsuppletie

Het is al geruime tijd bekend dat de prevalentie van pre-eclampsie laag is onder bevolkingsgroepen met een hoge calciuminname.²⁵ Daarnaast blijkt uit observationele studies dat een lage calciuminname geassocieerd is met het ontwikkelen van hypertensie tijdens de zwangerschap.²⁶ Calcium heeft via verschillende fysiologische mechanismen effect op de bloeddruk.

De *Cochrane review* van Hofmeyr e.a. uit 2014 naar het effect van calciumsuppletie omvatte 13 studies met 15.730 zwangere vrouwen die een hoge dosering calcium (≥ 1 g per dag) kregen of een placebo.²⁷ In de meeste studies werd suppletie rond 20 weken zwangerschap geïnitieerd. De groep die calciumsuppletie kreeg had een kleinere kans (*relative risk*, RR) op het ontwikkelen van zowel een hoge bloeddruk (RR 0,65) als pre-eclampsie (RR 0,45). Dit effect was het grootste bij zwangere vrouwen waarvan de voeding weinig calcium bevatte (zoals in studie omschreven of inname < 900 mg per dag, RR 0,36) en zwangere vrouwen met een verhoogd risico op pre-eclampsie (RR 0,22). Er was geen effect van calciumsuppletie bij zwangere vrouwen met een normale calciuminname (zoals in studie omschreven of inname ≥ 900 mg per dag). Het risico op vroeggeboorte was lager in de calciumgroep (RR 0,76) en dit effect was sterker

bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico op pre-eclampsie (RR 0,45), maar er was geen significant effect op perinataal overlijden of opname op de neonatale *intensive care unit* (NICU).

Er was in de calciumgroep een verhoogd risico op het ontwikkelen van het HELLP-syndroom* (RR 2,67, 95 procent CI 1,05-6,82), hoewel het om een klein absoluut aantal ging (16 versus 6). Een hypothese die dit effect zou kunnen verklaren is dat calciumsuppletie in de tweede helft van de zwangerschap weliswaar de bloeddruk verlaagt, maar minder effect heeft op het onderliggende pathologische proces van pre-eclampsie. Omdat er in de groep met een lagere bloeddruk minder interventies zouden plaatsvinden om de bevalling eerder in te leiden, zou er meer tijd zijn voor progressie van pre-eclampsie naar het HELLP-syndroom.

Er is een beperktere hoeveelheid bewijs dat een lagere dosering calcium (500-600 g per dag) effect heeft op het ontwikkelen van pre-eclampsie bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico.

Omdat de meeste studies die in de analyse werden opgenomen vrij klein waren en er sprake kan zijn van publicatie-*bias*, moeten de resultaten volgens de auteurs met enige terughoudendheid worden geïnterpreteerd. Grotere studies zijn nodig om zekerheid te krijgen over de grootte van het effect. Ook zijn studies nodig die onderzoeken of het eerder initiëren van suppletie een groter effect geeft. Verder is nog onderzoek nodig naar mogelijke bijwerkingen tijdens de kindertijd.

Aspirine-profylaxe

Ruim 30 jaar geleden is voor het eerst geobserveerd dat zwangere vrouwen die aspirine namen voor onderliggende aandoeningen minder vaak pre-eclampsie ontwikkelden.²⁸ Er wordt gedacht dat aspirine de kans op pre-eclampsie kan verminderen omdat het de inbedding van de placenta in de baarmoeder verbetert, een proces dat tussen de 8 en 16 weken zwangerschap plaatsvindt.

Een aantal meta-analyses naar aspirine-profylaxe bij vrouwen met een verhoogd risico op pre-eclampsie concluderen dat de behandeling zo vroeg mogelijk en in ieder geval voor 16 weken zwangerschap moet worden geïnitieerd. In dat geval zou een halvering van de gevallen pre-eclampsie worden bereikt (RR 0,47)^{29,30} en een sterke verbetering van perinatale uitkomsten, zoals intra-uterine sterfte (RR 0,41), foetale groeibeperking (RR 0,46) en vroeggeboorte (RR 0,35).³⁰ Wanneer behandeling na 20 weken wordt geïnitieerd, neemt het risico op

* HELLP staat voor *hemolysis elevated liver enzymes and low platelets*, oftewel hemolyse, verhoogde leverenzymen en weinig bloedplaatjes.

pre-eclampsie met slechts 20 procent af, terwijl het risico op intra-uterine sterfte, foetale groeibeperking of vroeggeboorte niet of slechts minimaal daalt.³⁰ Aspirine-profylaxe leidt vooral tot een vermindering van het aantal gevallen ernstige pre-eclampsie versus milde pre-eclampsie (RR 0,22 versus RR 0,81) en gevallen waarbij de bevalling *pre terme* versus *a terme* plaatsvindt (RR 0,11 versus 0,98).^{31,32} Het is mogelijk dat aspirine zorgt voor een uitstel van het ontstaan van pre-eclampsie, wat deze verdeling zou verklaren.⁷ Henderson e.a. vinden in een *evidence review* voor de *US preventive task force* een bescheidener effect van aspirine-profylaxe geïnitieerd voor 20 weken: 25 procent minder pre-eclampsie en een reductie van foetale groeibeperking (RR 0,80), en vroeggeboorte (RR 0,86).³³ Deze groep betwist het belang van het aanvangen van aspirine-profylaxe vóór 16 weken zwangerschap vanwege de relatief geringe omvang van de studies die dit aantonen en daarmee samenhangende mogelijke publicatie-*bias*.^{34,35}

De dosering van aspirine is van belang, omdat een substantieel deel van de populatie in enige mate resistent is tegen de werking ervan en een hogere dosering nodig heeft dan de gemiddelde persoon voor eenzelfde effect. In de meeste studies worden doseringen tussen 60 en 150 mg gebruikt. Studies met een relatief lage dosering (60 mg) geven gemengde resultaten.²⁸ Roberge e.a. vinden geen effect van een dosering van 60 mg in hun meta-analyse van drie RCT's van ieder > 350 deelnemers.³⁶ Bujold e.a. merken op dat het effect behalve van de dosering ook afhankelijk is van het tijdstip waarop het middel wordt ingenomen en dat dit de reden kan zijn dat studies met lage doseringen soms wel en soms niet een substantieel effect laten zien.²⁸ Zij concluderen dat de dosering minimaal 80 mg moet zijn en 's avonds moet worden ingenomen. Conclusie uit alle meta-analyses is dat er grote RCT's nodig zijn om te bepalen wat de effectiviteit van aspirine precies is. Een grote trial wordt op dit moment voorbereid (ASPRES).³⁷

Aspirine-profylaxe lijkt op grond van de beschikbare data een veilige behandeling voor moeder en kind.^{28,33} Henderson e.a. hebben behalve RCT's ook observationele studies geanalyseerd en vonden geen negatieve effecten met *follow-up* tot 18 maanden na de geboorte.³³ Mogelijk is er een zeer licht verhoogd risico op placentale abrupctie, maar de beschikbare studies hebben onvoldoende bewijskracht om dit met zekerheid vast te stellen.

De NICE-*guideline* uit 2010 adviseert screening voor pre-eclampsie op grond van anamnese en aspirine-profylaxe voor de hoogrisicogroep beginnend voor 16 weken zwangerschap.³⁸ De aanwezigheid van een factor die een sterk verhoogd risico geeft of twee of meer factoren die een matig verhoogd risico geven is voldoende om behandeling met aspirine te initiëren. In Nederland is aspirine-profylaxe geen onderdeel van het beleid.

3 Spontane vroeggeboorte

Er is sprake van vroeggeboorte wanneer de bevalling tussen de 22 en 37 weken zwangerschap plaatsvindt. In twee derde van de gevallen treedt vroeggeboorte spontaan op; in de overige gevallen is er een medische reden om de bevalling eerder in te leiden.³⁹

In Nederland ligt het aantal vroeggeboortes rond de 7,7 procent van alle levend geboren en doodgeboren kinderen. Dit cijfer omvat niet alleen de spontane maar ook de iatrogene vroeggeboortes: inleiding of sectio bij ernstige groei-vertraging of op maternale indicatie (bijvoorbeeld pre-eclampsie).

Vroeggeboorte heeft ernstige gevolgen. Hoe eerder het kind wordt geboren, hoe ernstiger de morbiditeit en hoe hoger de kans op mortaliteit. Meer dan de helft van het aantal kinderen dat perinataal overlijdt is geboren voor een zwangerschapsduur van 32 weken, meer dan 70 procent van het aantal kinderen dat perinataal overlijdt is geboren voor een zwangerschapsduur van 37 weken.

Vroeggeboorte kan leiden tot ernstige morbiditeit gerelateerd aan ademhalingsproblemen, problemen met bloedsomloop en zuurstofvoorziening, onvoldoende weerstand tegen infecties en voedingsproblemen. Te vroeg geboren kinderen hebben daarnaast een grotere kans op zintuigelijke, motorische en verstandelijke beperkingen.

3.1 Risicostratificatie voor spontane vroeggeboorte

Er is geen eenduidige oorzaak voor spontane vroeggeboorte.⁴⁰ Een van de belangrijkste risicofactoren is een geschiedenis van vroeggeboorte. Vrouwen die eerder een vroeggeboorte meemaakten hebben een herhalingsrisico van 20 procent. Een meerlingzwangerschap is eveneens een belangrijke risicofactor. Meer dan 50 procent van de vrouwen met een tweelingzwangerschap bevalt voor 37 weken, en meerlingzwangerschappen vormen 20 procent van het totale aantal vroeggeboortes.

Ook etniciteit, BMI, sociaal-economische status, roken, excisie van cervicale laesies (CIN), bacteriële vaginose bij eenlingzwangerschappen, periodontitis, en andere infecties zijn geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Het is echter niet duidelijk of het behandelen van infecties de kans op vroeggeboorte vermindert. Het risico op vroeggeboorte neemt proportioneel toe naarmate de cervixlengte afneemt. Wanneer de cervixlengte bij 24 weken zwangerschap onder het 50e percentiel ligt (≤ 35 mm) is het RR op vroeggeboorte 2,35. Wanneer de cervixlengte onder het 10e percentiel ligt (≤ 26 mm) is het RR 6,19.⁴¹

Het meten van cervixlengte als marker biedt een mogelijkheid om rond het midden van de zwangerschap op vroeggeboorte te screenen. De sensitiviteit van de test is in een algemene populatie zwangere vrouwen echter laag.⁴⁰ Recent verschenen de resultaten van een prospectief cohortonderzoek onder 11.943 Nederlandse zwangere vrouwen die tussen 16 en 22 weken werden gescreend.⁴²

Vrouwen met een geschiedenis van vroeggeboorte waren geëxcludeerd van deelname. Vroeggeboortes vormden in deze groep 3,9 procent van het totale aantal geboortes. Met een afkapwaarde van 30 mm cervixlengte werden slechts 6,0 procent van alle gevallen spontane vroeggeboorte voorspeld. Dat neemt niet weg dat vrouwen met een korte cervix een sterk verhoogde kans op vroeggeboorte hadden (LR 27 voor $CL \leq 2,0$ mm). Meer dan 50 procent van de vrouwen met een cervixlengte van ≤ 20 mm beviel vóór 37 weken zwangerschap.

3.2 Risicostratificatie voor spontane vroeggeboorte in Nederland

Op dit moment wordt in Nederland buiten onderzoeksverband niet gescreend op het risico van vroeggeboorte.

3.3 Behandeling van dreigende vroeggeboorte

De behandelmogelijkheden voor dreigende vroeggeboorte zijn beperkt. Wanneer vrouwen voortijdig weeën hebben terwijl de vliezen intact zijn, is er een kans van 12 tot 17 procent dat zij binnen een week gaan bevallen.⁴³ Wanneer de vliezen zijn gebroken is deze kans 40 tot 60 procent. De hoeveelheid foetaal fibronectine in de vaginale afscheiding is een marker voor de kans dat de bevalling binnen zeven dagen zal plaatsvinden.⁴³ Wanneer bevalling vóór 34 weken zwangerschap dreigt, kunnen weeënremmers de bevalling enigszins uitstellen, zodat corticosteroiden kunnen worden toegediend om longrijping bij de foetus te bevorderen. Na 34 weken wordt het niet meer als zinvol beschouwd om weeënremmers te geven.⁴⁴

3.4 Preventieve behandeling van spontane vroeggeboorte

Er zijn verscheidene preventieve behandelingen mogelijk om de kans op vroeggeboorte te verkleinen. De commissie gaat hieronder eerst kort in op foliumzuur-suppletie. Drie behandelingen waarbij in RCT's positieve resultaten zijn gevonden worden vervolgens meer in detail beschreven: toediening van progesteron, het plaatsen van een hechting in de baarmoedermond (cerclage) en het plaatsen van een pessarium. De effectiviteit van deze behandelingen is afhanke-

lijk van obstetrische geschiedenis en van het type zwangerschap (eenling- of meerlingzwangerschap).

Foliumzuursuppletie

Foliumzuursuppletie vanaf vier weken voor de conceptie tot tien weken daarna reduceert het risico op neurale-buisdefecten. Het effect van foliumzuursuppletie op andere zwangerschapsuitkomsten is ook onderzocht. Bij sommige observationele studies is een klein, maar significant effect van foliumzuursuppletie op het aantal vroeggeboortes waargenomen.⁴⁵ Saccone e.a. vinden in hun systematische meta-analyse uit 2016 van vijf RCT's naar 5.332 eenlingzwangerschappen zonder geschiedenis van vroeggeboorte echter geen effect van foliumzuursuppletie op het aantal vroeggeboortes of op neonatale uitkomsten.⁴⁶ Daarbij moet de kanttekening worden gemaakt dat de deelnemers gemiddeld pas bij 18 weken zwangerschap werden gerandomiseerd, wat mogelijk te laat is om een effect te bereiken. Anderzijds zou het kunnen dat foliumzuursuppletie alleen een effect heeft bij zwangere vrouwen met een tekort, iets waar in de RCT's niet naar is gekeken. Om definitief uitsluitsel te geven zijn grotere RCT's nodig die deze vragen adresseren.

Progesteron

Omdat progesteron noodzakelijk is om een zwangerschap in stand te houden, is onderzocht of de vaginale of intramusculaire toediening van progesteron vroeggeboorte kan voorkomen. In de meta-analyse van Romero e.a. is onderzocht of progesteron vroeggeboorte kan voorkomen bij vrouwen met een korte cervix (≤ 25 mm in het midden van de zwangerschap).⁴⁷ Vijf RCT's met 775 vrouwen en 827 pasgeborenen werden geïncludeerd. In 52 gevallen ging het om tweelingzwangerschappen. Het toedienen van vaginale progesteron leidde tot een significante vermindering van vroeggeboorte binnen een zwangerschapsduur van 28 weken (RR 0,50), 33 weken (RR 0,58) en 35 weken (RR 0,69). Ook was een verbetering zichtbaar van neonatale uitkomsten zoals een composietmaat van mortaliteit en morbiditeit (RR 0,57).

In de *Cochrane review* van Dodd e.a. is onderzocht of progesteron vroeggeboorte kan voorkomen bij vrouwen met een geschiedenis van vroeggeboorte en/of met een verkorte cervix.⁴⁸ 36 RCT's met 8.523 vrouwen en 12.515 pasgeborenen werden geïncludeerd. Het toedienen van progesteron leidde bij vrouwen met een geschiedenis van vroeggeboorte tot een vermindering van vroeggeboorte binnen een zwangerschapsduur van 34 weken (RR 0,31, 5 studies, 602 vrouwen)

en 37 weken (RR 0,55, 10 studies, 1.750 vrouwen) en tot een verbetering van neonatale uitkomstmaten zoals perinatale mortaliteit (RR 0,50, zes studies, 1.453 vrouwen). Er waren geen verschillen gerelateerd aan de wijze van toediening. Bij vrouwen met een verkorte cervix (verschillende definities tussen ≤ 30 mm en ≤ 10 mm) leidde het toedienen van progesteron tot een significante vermindering van het risico op vroeggeboorte binnen een zwangerschapsduur van 28 weken (RR 0,59 twee studies, 1.115 vrouwen) en 34 weken (RR 0,64, twee studies, 438 vrouwen). Bij vrouwen met een meerlingzwangerschap had toediening van progesteron geen significant effect op vroeggeboorte. De auteurs concluderen dat progesteron de zwangerschap kan verlengen en geassocieerd is met betere neo-natale uitkomsten, maar dat er nog onvoldoende informatie is over de uitkomsten op langere termijn.

In het licht van deze meta-analyses zijn de resultaten van een recent gepubliceerde RCT, de OPPTIMUM-studie, opvallend.⁴⁹ In deze studie werden 1.228 zwangere vrouwen gerandomiseerd voor behandeling met progesteron of placebo. Deze vrouwen hadden een verhoogd risico op vroeggeboorte vanwege een geschiedenis van vroeggeboorte binnen een zwangerschapsduur van 34 weken, een cervicale lengte van ≤ 25 mm, of een positieve test voor foetaal fibronectine gecombineerd met andere klinische verschijnselen. Deze trial was groter dan alle voorgaande RCT's. Het gebruik van vaginaal progesteron (200 mg per dag, vanaf 22-24 weken tot 34 weken zwangerschap) of placebo werd gecontroleerd. De drie primaire uitkomstmaten waren een samengestelde obstetrische uitkomstmaat, een samengestelde neonatale uitkomstmaat, en een test voor het cognitief functioneren op tweejarige leeftijd.

Toediening van vaginale progesteron leidde niet tot een vermindering van vroeggeboorte of een significant betere obstetrische uitkomst (OR 0,86, 95 procent CI 0,61-1,22), neonatale uitkomst (OR 0,62 95 procent CI 0,38-1,03), of verbetering van de cognitieve score op tweejarige leeftijd (97,7 placebo [SD 17,5] 97,3 interventie [SD17,9]). Er was geen verschil tussen de verschillende risicogroepen. De obstetrische en neonatale uitkomsten wijzen, hoewel de effecten niet significant zijn, in de richting van een positief effect. Ook was in de progesterongroep minder vaak sprake van neonataal overlijden. Dit maakte echter geen verschil voor de totale sterfte of het cognitief functioneren op tweejarige leeftijd. Progesteron leidde ook niet tot gezondheidsschade op tweejarige leeftijd.

In Nederland is een soortgelijke studie uitgevoerd, de Triple P-studie. Hierbij werden vrouwen eerst systematisch gescreend op cervixlengte zoals hierboven

beschreven.⁴² Vrouwen met een korte cervix (< 30 mm) werden uitgenodigd om deel te nemen aan de vervolgstudie Triple P Treat, waarbij zij werden gerandomiseerd voor behandeling met progesteron of placebo. In totaal werden 20.234 vrouwen gescreend, waarvan 375 (1,8 procent) een cervixlengte < 30 mm hadden.⁵⁰ Slechts 80 vrouwen werden uiteindelijk gerandomiseerd, waardoor de studie *underpowered* was. Er werden geen significante effecten van progesteron gemeten. De progesterongroep had een RR van 0,47 (95 procent CI 0,09-2,4) op ernstige neonatale uitkomsten, RR 0,33 (95 procent CI 0,04-3,0) op vroeggeboorte binnen een zwangerschapsduur van 32 weken, RR 0,73 (95 procent CI 0,18-3,1) en RR 1,2 (95 procent CI 0,39-3,5) op vroeggeboorte binnen een zwangerschapsduur van 37 weken.

Cerclage

Cerclage is het plaatsen van een hechting in de baarmoedermond om deze te verstevigen. Uit een meta-analyse van vier RCT's bij in totaal 607 vrouwen met een verkorte cervix (< 25 mm) die zwanger waren van een eenling bleek door cerclage een significante vermindering van het aantal vroeggeboortes binnen een zwangerschapsduur van 35 weken, maar alleen in de groep met een eerdere vroeggeboorte en een cervixlengte van < 25mm (208 zwangere vrouwen, RR 0,61).⁵¹ Bij de zwangerschappen zonder geschiedenis van vroeggeboorte had cerclage geen effect (344 zwangere vrouwen, RR 0,84, 95 procent CI 0,60-1,18).

Volgens een *Cochrane review* van negen RCT's onder 2.898 vrouwen met een dreigende vroeggeboorte gaf cerclage weliswaar een reductie van het aantal vroeggeboortes (RR 0.80), maar er trad geen significant verschil in perinatale mortaliteit op (RR 0,78 95 procent CI 0,61-1,00), en ook geen significant verschil in neonatale morbiditeit.⁵² Daarentegen was er wel een toename van het aantal keizersnedes.

Een *Cochrane review* van vijf RCT's bij 128 vrouwen met een meerling-zwangerschap over cerclage vond geen verschillen in aantal vroeggeboortes of perinatale uitkomsten en de resultaten wezen eerder in de richting van een negatief effect dan een positief effect.⁵³

Pessarium

Een minder invasieve manier om de baarmoedermond te verstevigen met minder bijwerkingen dan cerclage is het plaatsen van een pessarium. Een *Cochrane review* uit 2013 die één RCT onder 385 vrouwen met een korte cervix (≤ 25 mm) omvatte, concludeerde dat het gebruik van een pessarium leidde tot een signifi-

cante reductie in het aantal vroeggeboortes binnen een zwangerschapsduur van 34 weken (RR 0,24) respectievelijk 37 weken (RR 0,36).⁵⁴

In een recent verschenen RCT naar het gebruik van een pessarium onder 927 vrouwen met korte cervix (< 25 mm) die niet eerder vroeggeboorte meemaakten is daarentegen geen effect gevonden van het gebruik van een pessarium op het aantal vroeggeboortes binnen een zwangerschapsduur van 34 weken of op neonatale uitkomsten.⁵⁵ Bij deze studie moet wel in aanmerking worden genomen dat alle vrouwen met een cervixlengte van <15 mm progesteron kregen aangeboden, wat invloed kan hebben op het aantal vroeggeboortes.

Twee RCT's naar het gebruik van een pessarium bij tweelingzwangerschappen zijn recent *back to back* gepubliceerd. Goya e.a. screenen 2.287 vrouwen met een tweelingzwangerschap op cervicale lengte.⁵⁶ 137 vrouwen met een korte cervix (< 2,5 mm) werden gerandomiseerd. De groep die een pessarium kreeg had een significant verlaagde kans op vroeggeboorte binnen een zwangerschapsduur van 34 weken (RR 0,41), hoewel geen significant verschil waarneembaar was in een samengestelde uitkomstmaat voor neonatale morbiditeit (RR 0,64, 95 procent CI 0,27-1,50). Nicolaidis e.a. selecteerden niet op cervixlengte en randomiseerden 1.180 vrouwen met een tweelingzwangerschap.⁵⁷ Er was in deze studie geen effect waarneembaar van het gebruik van een pessarium op de kans op vroeggeboorte binnen een zwangerschapsduur van 34 weken, op perinatale sterfte, of op neonatale uitkomst.

Onlangs is de rekrutering begonnen voor een Nederlandse studie die de effectiviteit van een pessarium en progesteron bij zwangere vrouwen met een korte cervixlengte zal vergelijken (Quadruple P).⁵⁸ Internationaal wordt een samenwerkingsverband opgezet om vergelijkbare onderzoeksuitkomsten voor preventie van vroeggeboorte te verkrijgen (PROMPT). De resultaten hiervan worden in 2020-2021 verwacht.

4 Foetale groeibeperking (IUGR)

Een verminderde foetale groei is geassocieerd met hogere perinatale morbiditeit en mortaliteit en een grotere kans op een verhoogde bloeddruk en diabetes later in het leven. Vaak is de oorzaak een verstoorde werking van de placenta. Foetale groeibeperking kan samenhangen met pre-eclampsie, maar kan ook onafhankelijk daarvan voorkomen.

Foetale groeibeperking (Intrauterine Growth Restriction, IUGR) en *small for gestational age* (SGA) worden vaak op dezelfde manier gedefinieerd, namelijk als een geschat gewicht onder het 10e percentiel.⁵⁹ Het problematische van deze omschrijving is dat geen onderscheid wordt gemaakt tussen foetussen die fysio-

logisch klein zijn en foetussen waarbij IUGR is opgetreden. Lang niet alle SGA-foetussen zijn groeivertraagd, omgekeerd zijn foetussen die groeivertraagd zijn niet altijd SGA. Er zijn nieuwe curven die het makkelijker maken om intrauterien te bevestigen of een foetus een fysiologisch laag gewicht heeft of een afbuigende curve.⁶⁰ IUGR is geassocieerd met perinatale mortaliteit en morbiditeit en een grotere kans op cardiovasculaire problemen en andere morbiditeit op lange termijn. Er kunnen verschillende oorzaken voor IUGR zijn. De belangrijkste is een suboptimale circulatie tussen de baarmoeder en de placenta. Er is dan ook een duidelijke associatie met pre-eclampsie, hoewel beide verschijnselen niet geheel overlappen. Ook chromosomale afwijkingen zijn geassocieerd met IUGR.

4.1 Risicostratificatie voor IUGR

Vrouwen met zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie en vrouwen die eerder een kind met een laag geboortegewicht kregen of eerder *pre terme* pre-eclampsie hadden, hebben een verhoogde kans op IUGR.⁵⁹ Andere risicofactoren zijn roken, een hoog of juist laag BMI, lage sociaal-economische status, meerling-zwangerschap en maternale aandoeningen zoals nierziekten en chronische hypertensie.

De groei van de baarmoeder kan worden bijgehouden door palpatie of fundus-symfysemeting. Hierdoor kan aan het licht komen dat een foetus (zeer) klein is. Een sensitievere methode is om echoscopische markers te gebruiken om de afmetingen van de foetus te bepalen. Door in het derde trimester van de zwangerschap te screenen kunnen iets meer SGA-foetussen worden opgespoord. Wanneer de foetus kleiner is dan het 10e percentiel, is het risico op IUGR verhoogd. Echter, de methode is niet erg specifiek: de meeste SGA-foetussen zijn gezond; slechts bij een minderheid is er sprake van pathologie. Daar komt bij dat de screening op SGA niet heel nauwkeurig is: er worden bijna twee keer zoveel foetussen gecategoriseerd als < p10 die feitelijk groter zijn dan die daadwerkelijk SGA zijn.⁶¹ Bij één op de tien kinderen met een geboortegewicht boven de P10 is er volgens de echo sprake van SGA.

Het screenen op SGA kan tot interventies leiden die schadelijk kunnen zijn, zoals het eerder inleiden van de bevalling. Daarom is het van belang om onderscheid maken tussen IUGR, fysiologische SGA, en fout-positieven, bijvoorbeeld door het gebruik van aanvullende echoscopische markers.

Eind 2015 verschenen de resultaten van de *Pregnancy Outcome Prediction*-studie.⁶¹ Het doel van deze cohortstudie was om te achterhalen of routine-echo-scopie met foetale biometrie in het derde trimester van de zwangerschap een goede screeningtest was om SGA-foetussen te identificeren, en of het risico op

foetale morbiditeit bij kleinere kinderen samenhang met de aan- of afwezigheid van bepaalde echoscopische markers. Een cohort van 3.977 nullipara kreeg twee onderzoeksecho's bij 28 en 36 weken zwangerschap, met foetale biometrie met verschillende markers voor IUGR (biometrische verhoudingen, utero-placentale Doppler, groeisnelheid). De deelnemende vrouwen en hun behandelaars waren blind voor de resultaten. De deelnemers kregen wanneer dat klinisch geïndiceerd was eveneens echoscopie. Hierdoor was het mogelijk om te vergelijken hoeveel foetussen met SGA (geboortegewicht of *estimated fetal weight* (EFW) < 10e percentiel) werden opgespoord met routine echoscopie vergeleken met echoscopie op klinische indicatie. De detectie van SGA-foetussen was met behulp van routine-echoscopie 57 procent (199 van 352 gevallen) en met echoscopie op indicatie 20 procent (69 van 352 gevallen). Van alle foetussen had 14,1 procent (562) een positief screeningresultaat, dat geassocieerd was met een verhoogd risico op neonatale morbiditeit (RR 1,60). Een EFW van < 10e percentiel was echter alleen geassocieerd met een verhoogd risico op neonatale morbiditeit als de groeisnelheid van de abdomenomtrek in het laagste deciel lag. Wanneer dit het geval was (bij 4 procent, 172 gevallen) was het risico op neonatale morbiditeit sterk verhoogd (RR 17,6).

In 2015 verscheen eveneens een reeks artikelen waarin de effectiviteit van verschillende screeningmomenten en markers voor SGA werd bekeken. Conclusies waren onder andere dat screening met behulp van foetale biometrie tussen een 35 en 37 weken zwangerschap een hoge sensitiviteit had (>5.000 zwangere vrouwen 70-90 procent voor foetussen < 5e percentiel)⁶², dat screening met een combinatie van maternale kenmerken en foetale biometrie tussen 30 en 34 weken zwangerschap eveneens sensitief was (> 30.000 zwangere vrouwen, 58-87 procent voor foetussen < 5e percentiel), en dat screening aan het einde van het tweede trimester van de zwangerschap veel minder sensitief was (> 88.000 zwangere vrouwen, 44 procent voor foetussen < 5e percentiel *a terme*).⁶³

4.2 Risicostratificatie voor IUGR in Nederland

De standaard 'Opsporing van foetale groeivertraging' van de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) adviseert de foetale groei vanaf 26 tot 28 weken zwangerschap te beoordelen met gestandaardiseerde fundus-symfysemetingen en deze uit te zetten op een curve.⁶⁴ Echoscopie moet alleen op indicatie worden uitgevoerd. Volgens een Nederlandse groep die screening op IUGR onderzoekt (IUGR Risk Selection Study Group (IRIS); zie hieronder) vindt routinematige derde-trimester-echoscopie echter steeds meer plaats.⁶⁵

4.3 Behandeling van IUGR

Er is geen specifieke behandeling voor IUGR. Het beleid bestaat uit het monitoren van de foetale conditie. Wanneer deze daar aanleiding toe geeft wordt de bevalling eerder ingeleid.⁵⁹ Alleen wanneer monitoring tot gezondheidswinst leidt, is screening op IUGR zinvol.

Bricker e.a. hebben in hun *Cochrane review* uit 2015 onderzocht of routine-echoscopie na 24 weken zwangerschap een positief effect had op zwangerschap-suitkomsten.⁶⁶ Dertien gecontroleerde trials met in totaal 34.980 zwangere vrouwen werden geïncludeerd. Er was geen effect van routine-echoscopie na 24 weken op neonatale mortaliteit, op vroeggeboorte binnen een zwangerschapsduur van 37 weken, of op het percentage keizersnedes. Er waren echter methodologische problemen met veel studies, waardoor het de vraag is hoe betrouwbaar de bevindingen zijn. Meer grote trials van goede kwaliteit zijn nodig om de effectiviteit van screening op IUGR te bepalen.

Een dergelijke studie is de Nederlandse IRIS-studie, die is opgezet om te bepalen of het monitoren van foetale groei door middel van routine-echoscopie bij laagrisicozwangeren tot gezondheidswinst leidt en kosteneffectief is.⁶⁵ Er is inclusie van 15.000 zwangere vrouwen gepland. Dit cohort zal nog steeds te klein zijn om een verschil in sterfte te laten zien omdat dit (gelukkig) zeer weinig voorkomt. Daarom zal een samengestelde uitkomst van sterfte en ernstige morbiditeit worden gebruikt. Het monitoren van de groei gebeurt bij de controlegroep aan de hand van gestandaardiseerde fundus-symfysemeting (SFH) en echoscopie op klinische indicatie. Bij de interventiegroep wordt tussen 28 tot 30 en 34 tot 36 weken zwangerschap routine-echoscopie uitgevoerd. In beide groepen wordt hetzelfde protocol uitgevoerd wanneer er een vermoeden op IUGR bestaat. In het voorjaar van 2016 is de inclusie voor de studie beëindigd.

4.4 Preventieve behandeling van IUGR

Er is op dit moment geen preventieve behandeling voor IUGR, anders dan preventieve maatregelen die te maken hebben met levensstijl, zoals stoppen met roken.

5 Zwangerschapsdiabetes (GDM)

Zwangerschapsdiabetes (gestational diabetes, GDM) wordt gedefinieerd als een stoornis in de koolhydraatstofwisseling die tijdens de zwangerschap ontstaat of

wordt ontdekt. GDM komt naar schatting bij 2 tot 5 procent van zwangere vrouwen in Nederland voor.⁶⁷ De incidentie van zwangerschapsdiabetes zal naar verwachting toenemen omdat obesitas en type 2-diabetes steeds meer voorkomen.

Naarmate de zwangerschap vordert treedt een toenemende mate van fysiologische insulineresistentie op, zodat extra energie beschikbaar is voor foetale groei, bevalling en lactatie. Zwangerschapsdiabetes ontstaat wanneer de stijging van glucose in het bloed niet langer fysiologisch is en daardoor tot negatieve effecten leidt. Hyperglycaemie veroorzaakt versnelde foetale groei. De belangrijkste risico's van GDM voor moeder en kind zijn een verhoogde kans op obstetrische complicaties, waaronder schouderdystocie, door macrosomie bij het kind, neonatale hypoglycaemie en hyperbilirubinemie.^{67,68} Deze risico's zijn bij milde GDM beperkt. Vrouwen met GDM hebben 50 procent kans om binnen vijf jaar diabetes te ontwikkelen. Macrosomie van de foetus kan ook ontstaan wanneer de moeder permanent een licht verhoogde suikerspiegel heeft ten gevolge van een monogene (erfelijke) vorm van diabetes (*maturity-onset diabetes of the young*, MODY) en het kind de mutatie niet erft.⁶⁹

5.1 Risicostratificatie voor GDM

Risicofactoren voor het ontwikkelen van GDM zijn GDM in de anamnese, een eerstegraads familielid met GDM, hoge BMI, etniciteit, een eerder macrosoom kind (geboortegewicht > 4.500 g) en polycysteus ovariumsyndroom. Erfelijke vormen van diabetes kunnen ook leiden tot macrosomie, zoals hierboven uitgelegd. Er is tevens een associatie tussen GDM en pre-eclampsie.⁶⁸

Uit een grote cohortstudie onder meer dan 23.000 vrouwen in negen landen blijkt dat verhoogde glucosewaarden na een orale glucosetolerantietest (75 g OGTT) een sterke en lineaire associatie hebben met een geboortegewicht > 90e percentiel en in mindere mate met obstetrische complicaties.⁷⁰ Hieruit kwam echter geen duidelijke afkapwaarde voor glucosetolerantie uit waarbij de kans op complicaties zodanig verhoogd is dat behandeling geïndiceerd is. Er is geen wetenschappelijke overeenstemming over het nut van universele screening.⁶⁷

Uit twee RCT's die elk ongeveer 1.000 vrouwen met GDM includeerden, blijkt dat door het controleren van de suikerspiegel het aantal kinderen dat met macrosomie (> 4.500 g) of LGA (> 90e percentiel) wordt geboren, kan worden gehalveerd.^{71,72} Het is echter onduidelijk hoe groot het effect hiervan is op obstetrische complicaties in het geval van milde GDM. Crowther e.a. vinden bijvoorbeeld wel een significant effect op ernstige complicaties (RR 0,33 95 procent CI 0,14-0,75), Landon e.a. vinden echter geen significant effect op geboortetrauma (RR 0,48 95 procent CI 0,12-1,90).^{71,72} Landon e.a. vinden een significant effect

op schouderdystocie (RR 0,37 95 procent CI 0,16-0,88), terwijl Crowther e.a. geen significant effect vinden (RR 0,46, 95 procent CI 0,19-1,10).^{71, 72} In elk geval is de kans op ernstige complicaties bij GDM niet groot.

5.2 Risicostratificatie voor GDM in Nederland

In Nederland kan in het eerste trimester van de zwangerschap een niet-nuchtere glucosebepaling worden gedaan waarmee pre-existente diabetes mellitus kan worden opgespoord. Screening op GDM gebeurt over het algemeen alleen bij zwangere vrouwen met risicofactoren, door middel van verschillende tests bij een zwangerschapsduur van ongeveer 24 weken.^{67,73} De diagnose wordt formeel gesteld door middel van een orale glucosetolerantietest (75g OGTT) in het tweede trimester van de zwangerschap.^{67,68} De RESPECT-studie naar verbetering van risicoselectie richt zich onder andere op GDM en loopt nog tot eind 2016.²³

5.3 Preventieve behandeling van GDM

Preventie van GDM is op dit moment alleen mogelijk door leefstijlaanpassingen zoals het beperken van gewichtstoename, letten op een gezond dieet en voldoende bewegen.

5.4 Behandeling van GDM

Behandeling van milde GDM bestaat uit een dieet om de suikerspiegel te controleren en een bewegingsadvies.^{67,68} Binnen de groep waarbij de glucosespiegel alleen door een dieet kan worden gereguleerd is het niet duidelijk of eerder inleiden van de bevalling voordeel oplevert. In 10-20 procent van gevallen moet worden behandeld met insuline om de suikerspiegel op peil te krijgen. In deze gevallen wordt geadviseerd om de bevalling na een zwangerschapsduur van 38 tot 39 weken in te leiden.^{67,68} Na de bevalling wordt het kind gecontroleerd op hypoglycaemie als de moeder is behandeld met medicatie. Bij moeders met MODY, voor zover deze bekend zijn, kan met behulp van groeiecho's worden bijgehouden bij welke zwangerschappen behandeling met insuline geïndiceerd is om de kans is op een macrosoom kind te verkleinen.⁶⁹ Bij bepaalde genmutaties die MODY veroorzaken werkt insuline niet en is de bloedsuikerspiegel tijdens de zwangerschap moeilijk te reguleren.⁷⁴ Bij vrouwen met een dergelijke vorm van MODY is preconceptie counseling belangrijk om tijdig de bloedsuikerspiegel onder controle te krijgen en zwangerschapsuitkomsten te verbeteren.

Literatuur

- 1 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.
 - 2 Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013; 347: f6564.
 - 3 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.
 - 4 Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016; 387(10022): 999-1011.
 - 5 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.
 - 6 Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(1): 62-10.
 - 7 Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2014; 34(7): 618-27.
 - 8 Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, O'Brien S, Rothlisberger M, Baker PN, e.a. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2015; 16(9): 23035-56.
 - 9 Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 191.
 - 10 Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31(1): 66-74.
 - 11 Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33(1): 8-15.
 - 12 Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(5): 497-502.
 - 13 Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens* 2010; 24(2): 104-10.
 - 14 Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2010; 30(3): 216-23.
-

- 15 O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, e.a. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(1): 103 e1- e12.
- 16 Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32(3): 171-8.
- 17 Park FJ, Leung CH, Poon LC, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53(6): 532-9.
- 18 Park F, Russo K, Williams P, Pelosi M, Puddephatt R, Walter M, e.a. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(4): 419-23.
- 19 Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2015; 122(7): 904-14.
- 20 Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44(3): 279-85.
- 21 Sweeting A, Park F, Hyett J. The first trimester: prediction and prevention of the great obstetrical syndromes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(2): 183-93.
- 22 Boer J de, Zeeman K, Verhoeven C. KNOV standaard hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap, bevalling en kraamperiode. Aanbevelingen voor risicoselectie, diagnostiek en beleid. Utrecht2011.
- 23 RESPECT studie. <http://goedgeboren.nl/middennederland/h/565/73/1322/RESPECT/RESPECT-Studie>, geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 24 NVOG. Richtlijn Hypertensieve Aandoeningen in de Zwangerschap. Utrecht2011.
- 25 Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325(20): 1399-405.
- 26 Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, Mishra GD. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med* 2014; 12: 157.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, e.a. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116(2 Pt 1): 402-14.
- 30 Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(5): 491-9.
-

- 31 Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, e.a. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2012; 29(7): 551-6.
- 32 Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M, Bakthi A, e.a. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31(3): 141-6.
- 33 Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160(10): 695-703.
- 34 Henderson JT, O'Connor E, Whitlock EP. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia. *Ann Intern Med* 2014; 161(8): 613-4.
- 35 Roberge S, Demers S, Bujold E. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia. *Ann Intern Med* 2014; 161(8): 613.
- 36 Roberge S, Sibai B, Caw-Binns A, Bujold E. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials. *Am J Perinatol* 2016.
- 37 ASPRE trail. <https://fetalmedicine.org/research/randomized-trials/aspre-1>, geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 38 NICE. NICE clinical guideline 107 Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy 2010.
- 39 RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM2014. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/aandoeningen-perinataal/vroeggeboorten/>. geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 40 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.
- 41 Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, e.a. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996; 334(9): 567-72.
- 42 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.
- 43 Nijman TA, van Vliet EO, Koullali B, Mol BW, Oudijk MA. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(2): 121-8.
- 44 NVOG. Richtlijn Dreigende Vroeggeboorte. 2011.
- 45 Mantovani E, Filippini F, Bortolus R, Franchi M. Folic acid supplementation and preterm birth: results from observational studies. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 481914.
-

- 46 Saccone G, Berghella V. Folic acid supplementation in pregnancy to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 199: 76-81.
- 47 Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, e.a. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2): 124-19.
- 48 Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD004947.
- 49 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.
- 50 Os MA van, van der Ven AJ, Kleinrouweler CE, Schuit E, Kazemier BM, Verhoeven CJ, e.a. Preventing Preterm Birth with Progesterone in Women with a Short Cervical Length from a Low-Risk Population: A Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial. *Am J Perinatol* 2015; 32(10): 993-1000.
- 51 Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(4): 468-73.
- 52 Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008991.
- 53 Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD009166.
- 54 Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD007873.
- 55 Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, e.a. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med* 2016; 374(11): 1044-52.
- 56 Goya M, de la CM, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Munoz B, e.a. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(2): 145-52.
- 57 Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco MC, Plasencia W, Molina FS, e.a. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(1): 3-9.
- 58 Quadruple P. Pessary or Progesterone to Prevent Preterm delivery in women with short cervical length. http://www.studies-obsgyn.nl/home/page.asp?page_id=1408, geraadpleegd: 6 juni 2016.
- 59 NVOG. Richtlijn Foetale Groeibeperking. 2008.
- 60 Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet* 2016; 387(10021): 844-5.
-

- 61 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.
- 62 Fadigas C, Saiid Y, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35-37 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(5): 559-65.
- 63 Lesmes C, Gallo DM, Panaiotova J, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 19-24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(2): 198-207.
- 64 Beentjes M, de Roon-Immerzeel A, Zeeman K. KNOV standaard opsporing van foetale groeivertaging. 2013.
- 65 IRIS study - The IUGR Risk Selection study. <http://www.irisstudie.nl/Home/>, geraadpleegd: 14 december 2016
- 66 Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6: CD001451.
- 67 KNOV. KNOV factsheet diabetes gravidarum (GDM). 2013.
- 68 NVOG. Richtlijn Diabetes mellitus en zwangerschap. 2010.
- 69 Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J, Ellard S, Bellanne-Chantelot C. Clinical utility gene card for: Maturity-onset diabetes of the young. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(9).
- 70 Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, e.a. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 1991-2002.
- 71 Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2477-86.
- 72 Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, e.a. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361(14): 1339-48.
- 73 Leeuwen M van, Prins SM, de Valk HW, Evers IM, Visser GH, Mol BW. [Gestational diabetes mellitus: treatment reduces the risk of complications]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155: A2291.
- 74 Bacon S, Schmid J, McCarthy A, Edwards J, Fleming A, Kinsley B, e.a. The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(2): 236 e1-7.
-

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?



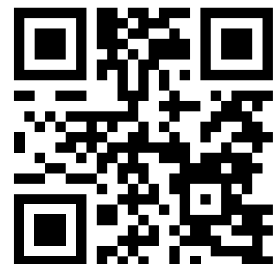
Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



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.



Gezondheidsraad

Counseling

Achtergronddocument bij Prenatale screening



Counseling

Achtergronddocument bij Prenatale screening

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. A16/08, 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 achtergronddocument downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Counseling, achtergronddocument bij Prenatale screening.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. A16/08.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-097-6

Inhoud

1	Inleiding	5
2	Counseling en de verschillende doeleinden van prenatale screening	6
3	Waarom nemen zwangere vrouwen al dan niet deel aan prenatale screening op aangeboren afwijkingen?	8
3.1	Kenmerken die samenhangen met deelname aan prenatale screening op downsyndroom	8
3.2	Redenen om al dan niet deel te nemen aan de screening op downsyndroom	10
4	Kenmerken die samenhangen met deelname aan het SEO	13
4.1	Redenen om al dan niet deel te nemen aan het SEO	13
5	In hoeverre maken zwangere vrouwen geïnformeerde keuzes over prenatale screening op aangeboren afwijkingen?	14
5.1	De mate van geïnformeerde keuze bij screening op downsyndroom	14
5.2	Geïnformeerde keuzes bij het SEO	16
5.3	Factoren die samenhangen met geïnformeerde keuzes	16
6	Hoe kan het maken van geïnformeerde keuzes bij prenatale screening bevorderd worden?	19
6.1	Counseling op maat	19

- 6.2 Beslissingsondersteuning 19
- 6.3 Interventies om het maken van geïnformeerde keuzes te bevorderen 20

Literatuur 21

Counseling

1 Inleiding

Het doel van counseling bij screeningsprogramma's wordt in de literatuur beschreven als het bevorderen van een geïnformeerde keuze (*informed choice*) om al dan niet deel te nemen. Een geïnformeerde keuze kan op verschillende manieren omschreven worden¹, maar bevat in ieder geval twee elementen:²

- De keuze is gebaseerd op adequate en relevante informatie (kennis)
- De keuze komt overeen met de normen, waarden en persoonlijke voorkeuren van de beslisser, oftewel is waardeconsistent.

Om een waardeconsistente keuze te maken moet een potentiële deelnemer aan screening de relevante informatie wege. Daarbij geldt als randvoorwaarde dat de informatie correct en begrijpelijk is en dat er voldoende tijd is om een keuze te maken. Mogelijke deelnemers (en hun partners, in het geval van prenatale screening) hebben het recht om niet geïnformeerd te worden over de screening en het recht om deelname af te wijzen.

Timmermans beargumenteert dat deze definitie van een geïnformeerde keuze te eenvoudig is om recht te doen aan de complexiteit van de keuze om deel te nemen aan prenatale screening op aangeboren afwijkingen.³ Momenteel wordt onderzocht of een betere omschrijving mogelijk is.⁴ De commissie neemt bovengenoemde definitie om pragmatische redenen als uitgangspunt, maar benadrukt dat het laatste woord hier nog niet over gezegd is.

2 Counseling en de verschillende doeleinden van prenatale screening

Op dit moment bestaan er twee landelijke prenatale screeningprogramma's met verschillende doeleinden*:

- 1 de prenatale screening op infectieziekten en erythrocytenimmunisatie (PSIE)
- 2 de prenatale screening op downsyndroom en ernstige foetale afwijkingen door middel van structureel echoscopisch onderzoek (SEO).

Bij de PSIE is de informatie die nodig is om een geïnformeerde keuze te maken overzichtelijk. Het doel is om overdracht van infectieziekten tussen moeder en kind te verhinderen en te voorkomen dat de moeder antistoffen tegen het bloed van het kind produceert, wat in een volgende zwangerschap voor problemen kan zorgen. Daarmee is de screening zuiver gericht op gezondheidswinst. In de huidige praktijk lijkt het erop dat de keuze om al dan niet deel te nemen voor de meeste vrouwen geen moeilijke afweging is. Dit heeft ook te maken met de (directieve) wijze waarop de screening wordt aangeboden, te weten als behorend tot de prenatale standaardzorg. Een zekere mate van directiviteit wordt toelaatbaar geacht omdat met een minimaal belastend onderzoek aantoonbare gezondheidswinst valt te behalen voor het kind. De deelname aan de PSIE ligt boven de 99 procent.⁷

Het ligt in de lijn der verwachting dat de programma's voor prenatale screening in de toekomst uitgebreid worden met risicostratificatie, bijvoorbeeld voor vroeggeboorte of pre-eclampsie. Deze vorm van screening komt overeen met het PSIE in de zin dat de doelstelling gezondheidswinst is, maar is ook wezenlijk verschillend. De PSIE geeft een duidelijke uitslag met een daaraan gekoppeld diagnostisch en/of preventief en/of behandeltraject. Bij screening op risicofactoren spelen sensitiviteit en specificiteit een grote rol en daarnaast welke diagnostiek en/of behandeling geboden kan worden. De mate van directiviteit bij

* De doelstellingen worden formeel als volgt omschreven:

*'Het bevolkingsonderzoek Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie heeft als doel hepatitis B, HIV, congenitale syfilis en hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene te voorkomen.'*⁵

*'zwangeren (en hun partners) die daar prijs op stellen tijdige informatie te verschaffen over de aanwezigheid van de aandoening in kwestie, om hen daarmee in staat te stellen bij een afwijkende uitkomst te besluiten de zwangerschap af te breken dan wel zich voor te bereiden op de geboorte van een ziek of gehandicapt kind'*⁶

de counseling hierover zal proportioneel moeten zijn aan de belasting van de test en/of de behandeling en de te behalen gezondheidswinst voor moeder en kind.

De counseling voor de screening op downsyndroom en het SEO is om meerdere redenen complex. De belangrijkste reden hiervoor is de doelstelling van de screening; het vergroten van reproductieve handelingsopties. In de meeste gevallen zijn de enige handelingsopties die aanstaande ouders hebben het afbreken van de zwangerschap of het uitdragen van de zwangerschap en het zich voorbereiden op een kind met een aangeboren afwijking. Hoe mensen denken over zwangerschapsafbreking en het leven met een kind met een beperking en de afwegingen die zij maken kunnen zeer verschillend zijn. De counseling moet ruimte bieden aan deze verschillen. Het is daarom van het grootste belang dat de counseling non-directief is. Non-directiviteit wil zeggen dat de voorkeuren van de counsellor de counseling niet mogen beïnvloeden. Het betekent niet dat de counsellor de zwangere vrouw niet mag helpen bij het maken van een keuze. Goede counseling omvat meer dan het uitsluitend geven van feitelijke informatie.

Een tweede reden voor complexiteit is dat er sprake kan zijn van vermenging van doelen binnen een screeningstest. Dit is nu feitelijk het geval bij het SEO. Het formele doel is om structurele afwijkingen op te sporen. Er worden echter ook metingen van de foetus en de placenta gedaan om het verloop van de zwangerschap te volgen. Het bekend zijn van sommige niet-letale afwijkingen kan de uitkomst voor het kind verbeteren, bijvoorbeeld omdat meteen na de geboorte de juiste zorg kan worden geboden. Vermenging van doelen zou in de toekomst ook bij andere tests een probleem kunnen worden.

Los daarvan staat de vraag of aanstaande ouders niet beter geïnformeerd zouden moeten worden over mogelijke nevenbevindingen en onduidelijke bevindingen van echoscopie in het algemeen. Ernstige afwijkingen kunnen bij alle reguliere echo's bij toeval ontdekt worden, niet alleen bij het SEO.

Ten slotte is de informatie die relevant is om tot een geïnformeerde keuze te kunnen komen over de screening op aangeboren afwijkingen complex. Er kan, zeker bij het SEO, maar ook bij de echoscopie die onderdeel is van de combinatie-test, een breed scala aan aandoeningen aan het licht komen. Dit kan bij de niet-invasieve prenatale test (NIPT) ook het geval zijn, tenzij de test of de analyse van de test wordt beperkt tot een aantal, vooraf met de zwangere vrouw besproken, chromosoomafwijkingen, waarvan de klinische betekenis duidelijk is, zoals bij trisomie 21, 18 en 13. De verschillende prenatale tests kennen nevenbevindingen

waar zwangere vrouwen in meer of mindere mate over kunnen worden geïnformeerd.* Bovendien hebben veel aangeboren afwijkingen een zeer heterogeen fenotype waardoor het soms lastig is om een prognose te geven. Downsyndroom bijvoorbeeld kan sterk in ernst variëren, en er kan niet vooraf voorspeld worden hoe ernstig een kind aangedaan zal zijn.

3 Waaron nemen zwangere vrouwen al dan niet deel aan prenatale screening op aangeboren afwijkingen?

Om te kunnen beoordelen of de counseling in haar huidige vorm zwangere vrouwen in staat stelt om een geïnformeerde keuze te maken is het zinvol om te bekijken waarom zwangere vrouwen al dan niet deelnemen aan prenatale screening.

3.1 Kenmerken die samenhangen met deelname aan prenatale screening op downsyndroom

De deelname aan de screening op downsyndroom ligt volgens de monitor van het RIVM iets boven 30 procent.¹¹ Gitsels e.a. hebben als onderdeel van de DELIVER-studie (2009-2011) naar eerstelijnsverloskunde in Nederland onderzocht welke kenmerken samenhangen met de deelname aan screening op aangeboren afwijkingen binnen een populatie van 4.240 zwangere vrouwen.¹² Voor de combinatie-test was de deelname 23 procent op grond van zelfrapportage. Deelname aan de combinatie-test onder de onderzoekspopulatie was onafhankelijk positief geassocieerd met:

- toenemende leeftijd (30 jaar of ouder, odds ratio (OR) 2,71)
- hoger dan gemiddeld inkomen (OR 1,38)
- niet-Nederlandse etniciteit (OR 1,31).

En negatief geassocieerd met:

- protestantse achtergrond (OR 0,25)

* In het voorlichtingsmateriaal over de combinatie-test wordt uitgelegd dat een verdikte nekplooi ook indicatief kan zijn voor andere afwijkingen dan trisomieën.⁸ Er wordt niet vermeld dat andere echoafwijkingen als nevenbevinding gevonden kunnen worden.

In de voorlichtingsbrochure over het SEO wordt uitgelegd dat andere afwijkingen kunnen worden gevonden dan die beschreven worden en dat naar groei van de foetus en hoeveelheid vruchtwater gekeken wordt.⁹

De mogelijkheid van nevenbevindingen bij NIPT (genetische afwijkingen anders dan T21, T18 of T13) wordt genoemd in de algemene brochure voor deelnemers aan de TRIDENT studie.¹⁰

- regio Oost-Nederland (OR 0,31)
- multipariteit (OR 0,63).

Een registratiedatabaseonderzoek door Crombag e.a. met de gegevens over de deelname aan de combinatietest van 24.657 vrouwen in Midden-Nederland in de periode 2011-2012 vond eveneens een sterke associatie tussen leeftijd en deelname aan de combinatietest.¹³

Los van regionale verschillen in de deelname waren er in de DELIVER-studie grote verschillen tussen de twintig verloskundige praktijken die meededen aan het onderzoek. De deelname aan de combinatietest liep uiteen van 4 tot 48 procent. Als de drie verloskundige praktijken met de hoogste percentages protestantse cliënten, die zich in de zogenoemde 'Bible belt' bevinden werden wegge laten, lag de deelname voor de combinatietest tussen 11 en 41 procent. De verschillen hoeven niet noodzakelijkerwijs aan de counseling te liggen; er kunnen bijvoorbeeld verschillen bestaan tussen de populaties van verschillende praktijken. Crombag e.a. vonden in hun registratieonderzoek dat praktijken met een hoge deelname allemaal in of dichtbij steden lagen en een hoger percentage hoogopgeleide en oudere cliënten hadden.¹³ Martin e.a. vinden echter ook een clustering van data rondom counselors.¹⁴ Dit kan betekenen dat de keuze voor screening wordt beïnvloed door de manier waarop deze wordt aangeboden door verschillende verloskundigen.

Gitsels e.a. pleiten voor betere nationale registratie van de deelname aan prenatale screening om de factoren die de deelname beïnvloeden beter te kunnen onderzoeken.¹²

Fransen e.a. onderzochten in 2009 de deelname aan de combinatietest onder verschillende etnische groepen binnen een populatie van 3.865 zwangere vrouwen in Zuid-West Nederland.¹⁵ Vrouwen van niet-Nederlandse, westerse afkomst namen vaker deel dan vrouwen van Nederlandse afkomst (33 procent versus 28 procent), terwijl vrouwen van Surinaamse afkomst even vaak deelnamen (26 procent). Marokkaanse vrouwen (8 procent), Arubaanse vrouwen (15 procent) en Turkse vrouwen (15 procent) namen minder vaak deel. Voor een deel zijn deze verschillen te verklaren door de lagere leeftijd van deze vrouwen vergeleken met Nederlandse vrouwen en de gemiddeld lagere sociaaleconomische status, zaken die onafhankelijk van etniciteit verband houden met de deelname. De lagere deelname heeft echter ook te maken met het minder geïnformeerd zijn (zie paragraaf 5.3).¹⁶

3.2 Redenen om al dan niet deel te nemen aan de screening op downsyndroom

Bakker e.a. hebben in 2010 met behulp van vragenlijsten onderzocht waarom zwangere vrouwen al dan niet deelnemen aan de screening op downsyndroom met de combinatietest.¹⁷ Aan het onderzoek namen 820 zwangere vrouwen deel in 13 echopraktijken in Noord-West en Noord-Oost Nederland. De deelname aan de combinatietest lag binnen deze groep op 32 procent. De vaakst genoemde reden om deel te nemen was de wens een risicoschatting voor downsyndroom te krijgen (84,8 procent). De vaakst genoemde reden om niet deel te nemen was dat vrouwen de zwangerschap niet af zouden breken in het geval van downsyndroom (57,6 procent). 22,4 procent zou wel voor de combinatietest kiezen als deze test niet alleen gericht was op downsyndroom en 39 procent van de niet-deelnemers zou zwangerschapsafbreking overwegen in het geval van een ernstige lichamelijke afwijking.

Jongere vrouwen namen vaker niet deel omdat zij hun leeftijdgebonden risico laag vonden (36,6 procent van de zwangere vrouwen onder de 36 vond het leeftijdgebonden risico laag, versus 4,9 procent van de vrouwen van 36 jaar en ouder).¹⁷ Uit de studie van Bakker e.a. blijkt dat Nederlandse vrouwen leeftijd als belangrijkste en betrouwbare voorspeller van kans op downsyndroom beschouwen. Zij lijken zich niet te realiseren dat leeftijd slechts een van de elementen is die het individuele risico volgens de combinatietest bepaalt. De auteurs vonden het problematisch dat in de informatiefolder sterk de nadruk gelegd werd op leeftijdgebonden risico en dat jongere vrouwen geen onbevooroordeelde counseling krijgen.

6,6 procent van de vrouwen gaf aan niet deel te nemen vanwege te hoge kosten.¹⁷ De auteurs vermoeden dat het effect van kosten mogelijk groter is, omdat zij denken dat respondenten niet graag zeggen dat kosten een belangrijke factor vormen in hun overwegingen. Voor de introductie van de combinatietest binnen het programma voor prenatale screening is de test van 2004 tot 2007 aan alle zwangere vrouwen in de regio Eindhoven kosteloos aangeboden. In 2006 namen 4.616 zwangere vrouwen deel aan dit pilotprogramma. Na aanvang van het nationale programma, waarna de test voor vrouwen onder de 36 jaar alleen tegen betaling verkrijgbaar was, daalde de deelname met 25 procent.¹⁸ De deelname onder vrouwen ouder dan 36 jaar, die de test op dat moment nog vergoed kregen, nam daarbij juist toe. De counseling bleef hetzelfde, behalve dat vrouwen onder de 36 jaar werd verteld dat ze de test zelf moesten betalen.

Ten slotte wordt de deelname aan de combinatietest beïnvloed door de testeigenschappen. In het onderzoek van Bakker e.a. werd de beperkte betrouwbaarheid van de test door 34 procent van de niet-deelnemers genoemd als reden om af te zien van deelname. Zwangere vrouwen geven aan dat zij een groot nadeel van de combinatietest vinden dat de uitslag een risicoschatting is en deze daardoor onzekerheid veroorzaakt.¹⁹ Wanneer de kansuitslag van de combinatietest niet verhoogd is, maar wel hoger is dan het leeftijdgebonden risico, is deze lastig te interpreteren.³ Een substantieel deel van de zwangere vrouwen is bovendien niet bereid om een miskraamrisico van 0,3 - 0,5 procent (zoals nu genoemd in het informatiemateriaal) bij het invasieve vervolgonderzoek te accepteren, gezien het hoge aantal fout-positieven.^{19,20} Uit recente literatuur blijkt overigens een lager miskraamrisico.²¹

Crombag e.a. hebben eveneens onderzocht wat de beweegredenen zijn voor deelname aan de combinatietest in Nederland.^{22,23} Uit kwalitatief onderzoek onder focusgroepen met in totaal 46 deelnemers uit de regio Utrecht die in 2012 en 2013 zwanger waren, bleek eveneens dat een belangrijke reden om niet deel te nemen was dat downsyndroom niet werd gezien als voldoende reden om een zwangerschap af te breken.²² Vrouwen hielden sterk rekening met hun leeftijdgebonden risico. Dat de test alleen tijdens de studieperiode voor vrouwen onder de 36 jaar vergoed werd, werd gezien als een bevestiging dat de test bij jongere vrouwen niet nodig was. Oudere vrouwen hadden het gevoel dat zij door hun zorgverlener werden aangemoedigd om deel te nemen, terwijl jongere vrouwen het gevoel hadden dat zij werden ontmoedigd om deel te nemen. Crombag e.a. analyseerden eveneens 239 online vragenlijsten, ingevuld door vrouwen die hadden besloten om af te zien van de combinatietest.²³ Deze waren begin 2014 via de website van de negenmaandenbeurs uitgezet. De vrouwen konden kiezen uit tien redenen waarom zij hadden afgezien van de combinatietest.

- 55 procent van de vrouwen (132/239) gaf aan dat het feit dat de combinatietest een kansbepaling was had meegespeeld
- 39 procent (93/239) zou de zwangerschap nooit afbreken
- 37 procent (89/239) zou geen vervolgonderzoek willen ondergaan vanwege het miskraamrisico
- 37 procent (88/239) vond het risico op het krijgen van een kind met downsyndroom laag.

Crombag e.a. hebben onderzocht waarom deelname aan screening op downsyndroom in Nederland (minder dan 30 procent) veel lager is dan in Engeland (74 procent) en Denemarken (90 procent).²⁴ De belangrijkste verklaringen die werden gegeven voor de lage deelname in Nederland waren dat vrouwen moeten

betalen voor screening en de wijze waarop screening wordt aangeboden met een sterke nadruk op het recht op niet-weten.

3.2.1 *Attitudes van zwangere vrouwen ten opzichte van NIPT*

Er zijn inmiddels enkele onderzoeken verricht die suggereren dat zwangere vrouwen een andere houding hebben tegenover screening op downsyndroom met NIPT dan met de combinatietest. Zwangere vrouwen en hun partners zien als voordelen van NIPT met name de betrouwbaarheid van de test, de mogelijkheid om eerder te testen en het vermijden van vervolgonderzoek bij een gezond kind.¹⁹

Verweij e.a. zetten een vragenlijst uit onder vrouwen die counseling voor de combinatietest ontvingen.²⁰ Van de 147 respondenten (43 procent) zou 81 procent aan NIPT deelnemen. 54 procent van de respondenten nam deel aan de combinatietest, in deze zin was de groep afwijkend van het Nederlandse gemiddelde. Het bedrag dat vrouwen bereid waren te betalen voor NIPT hing samen met leeftijd en opleidingsniveau en was gemiddeld 169 euro.

Van Schendel e.a. zetten via de website van de negenmaandenbeurs een vragenlijst uit om te achterhalen wat de attitudes van Nederlandse vrouwen zijn over NIPT. Deze werd door 381 zwangere vrouwen ingevuld (zie ook paragraaf 3.2).²⁵ 33 procent van de vrouwen die screening op downsyndroom met de combinatietest hadden geweigerd (63 procent van het totaal), waren wel geïnteresseerd in deelname aan NIPT. In totaal was 51 procent van de vrouwen geïnteresseerd in deelname aan NIPT. 26 procent van de vrouwen gaf aan geen NIPT te willen, waarbij 70 procent als reden opgaf dat zij de zwangerschap niet zouden afbreken. Met betrekking tot de kosten zou 56 procent van de zwangere vrouwen bereid zijn om 150 euro te betalen voor NIPT en zou 14 procent bereid zijn om meer dan 250 euro te betalen.²⁵ Daarbij moet in acht worden genomen dat de groep voor 57 procent uit hoogopgeleiden bestond, met waarschijnlijk een bovengemiddeld inkomen.

Beulen e.a. onderzochten het effect van het gebruik van een *decision aid* bij de counseling voor prenatale screening op downsyndroom op het aantal geïnformeerde keuzes (zie paragraaf 6.3).²⁶ 32 procent van de deelnemers had een negatieve attitude tegenover NIPT, wat overeenkomt met de attitudes van Nederlandse vrouwen tegenover screening op downsyndroom die eerder gerapporteerd zijn. Veel zwangere vrouwen wijzen screening voor downsyndroom af, zelfs wanneer een zeer goede test beschikbaar is.

4 Kenmerken die samenhangen met deelname aan het SEO

De deelname aan het SEO ligt volgens de monitor van het RIVM rond de 81 procent. Dit is hoogstwaarschijnlijk een te lage schatting die te maken heeft met het registratiesysteem (Peridos).^{*} Gitsels e.a. vinden voor het SEO een deelname van 90 procent onder de onderzoekspopulatie van de DELIVER-studie op grond van zelfrapportage.¹² Deelname aan het SEO was onafhankelijk positief geassocieerd met:

- hoger dan gemiddeld inkomen (OR 1,66)
- hoogopgeleid zijn (OR 1,63).

En negatief geassocieerd met:

- islamitische of protestantse achtergrond (OR 0,31 en OR 0,37 respectievelijk)
- multipariteit (OR 0,75).

Los van regionale verschillen in de deelname waren er verschillen tussen de twintig verloskundige praktijken die meededen aan het onderzoek. De deelname aan het SEO liep uiteen van 64 tot 98 procent. Als de drie verloskundige praktijken met de hoogste percentages protestantse cliënten, die zich in de zogenoemde 'Bible belt' bevinden worden weggelaten, lag de deelname voor het SEO tussen 86 en 98 procent.

4.1 Redenen om al dan niet deel te nemen aan het SEO

Het is opvallend dat nauwelijks is onderzocht wat de beweegredenen zijn van Nederlandse vrouwen om al dan niet deel te nemen aan het SEO. Gitsels e.a. concluderen in een kwalitatieve studie onder islamitische vrouwen van Marokkaanse komaf dat zij het SEO voornamelijk beschouwen als een kans om hun kind te zien.²⁷ Kwalitatief onderzoek naar de redenen voor Zweedse vrouwen om deel te nemen aan het SEO liet zien dat zij vooral om psychologische redenen deelnemen; het ging om het ontmoeten van en verbinding zoeken met hun kind. Daarnaast bestond er een zekere mate van routinisering.²⁸ Volgens Martin is geruststelling het doel van de screening vanuit het perspectief van de cliënt, terwijl zorgverleners het opsporen van afwijkingen als doel zien.²⁹ De *framing* van

^{*} Onderzoeken uit 2014 waarvan de counseling in het voorgaande kalenderjaar plaatsvond (2013) zijn op de peildatum nog niet volledig ingeladen.

het SEO is dat er wordt gekeken of alles goed is. Gitsels e.a. vermoeden dat de counseling voor het SEO mogelijk beïnvloed wordt door het feit dat ook naar de groei van de foetus en de staat van de placenta gekeken wordt.¹² Voor de verloskundige is dit belangrijke obstetrische informatie. De vermenging van screeningsdoelen binnen deze test kan, zoals eerder uiteengezet, problematisch zijn voor de counseling.

5 In hoeverre maken zwangere vrouwen geïnformeerde keuzes over prenatale screening op aangeboren afwijkingen?

Om te bepalen of de counseling voor prenatale screening effectief is, moet worden onderzocht in hoeverre vrouwen een geïnformeerde keuze maken. De kenniscomponent van een geïnformeerde keuze is in theorie relatief eenvoudig te meten met vragenlijsten, waarbij zwangere vrouwen in elk geval geïnformeerd dienen te worden over de (algemene kenmerken van) aandoeningen waarop wordt gescreend, de testeigenschappen en de implicaties van verschillende uitslagen.³⁰ Hier zitten wel enkele haken en ogen aan: afkapwaardes zijn subjectief en vragen kunnen tussen meetmethodes verschillen. De mate waarin mensen een weloverwogen keuze maken en/of die keuze bij hun waarden past is lastiger te onderzoeken. Meestal gebeurt dit door de houding of attitude tegenover screening uit te vragen. Idealiter wordt de houding (positief of negatief) vergeleken met de daadwerkelijk gemaakte keuze (wel of geen deelname) om te bepalen of deze overeenkomen. In dat geval wordt de keuze als waardeconsistent beschouwd.

5.1 De mate van geïnformeerde keuze bij screening op downsyndroom

Het Erasmus MC heeft in 2011 in opdracht van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek een monitor uitgevoerd om inzicht te krijgen in de mate van geïnformeerde keuzes over prenatale screening.³¹ Meer dan 12.000 zwangere vrouwen die 22 weken of korter zwanger waren, zijn benaderd voor deze monitor. De totale respons was 67 procent. Zwangere vrouwen van niet-westerse afkomst vulden minder vaak een vragenlijst in dan zwangere vrouwen van Nederlandse afkomst. De resultaten waren gebaseerd op voorgenomen deelname, omdat er niet voldoende gegevens beschikbaar waren over daadwerkelijke deelname aan de screenings. Bij een schatting van het percentage geïnformeerde keuzes onder daadwerkelijke deelnemers, leken de percentages echter overeen te komen.

Met betrekking tot screening op downsyndroom bleek het volgende:

- 78 procent van de zwangere vrouwen had voldoende kennis over de screening op downsyndroom om een geïnformeerde keuze te maken
- 81 procent van de zwangere vrouwen stond negatief tegenover eigen deelname aan de combinatietest en 20 procent positief
- in totaal maakte 76 procent van de zwangere vrouwen een geïnformeerde keuze om al dan niet deel te nemen aan de combinatietest. Van de deelnemers maakte 85 procent een geïnformeerde keuze en van de niet-deelnemers maakte 75 procent een geïnformeerde keuze
- 24 procent van de zwangere vrouwen maakte een niet-geïnformeerde keuze over deelname. Meestal kwam dit door onvoldoende kennis (83 procent); bij een minderheid van de gevallen was sprake van discrepanties tussen attitude en deelnamegedrag (17 procent)
- het merendeel van de groep met inconsistenties tussen attitude en deelname bestond uit niet-deelnemers met een positieve attitude ten aanzien van eigen deelname (85,6 procent).

Bakker e.a. hebben eveneens gerapporteerd over de counseling voor de combinatietest. Hieruit bleek het volgende:¹⁷

- 82,9 procent kreeg naar eigen zeggen de voorlichtingsfolder over de screening op downsyndroom van het RIVM. 13,9 procent van de vrouwen rapporteerde dat zij geen enkele vorm van schriftelijke informatie kregen. Dit percentage lag hoger bij de uiteindelijke niet-deelnemers (16,3 procent) dan bij de deelnemers (9,1 procent)
- de meeste vrouwen gaven aan dat zij de beslissing over deelname autonoom hadden genomen (81,5 procent). Meer dan de helft had de beslissing al genomen voordat counseling had plaatsgevonden (59,9 procent) en de meerderheid vond de keuze om al dan niet deel te nemen niet moeilijk (75,4 procent). De deelnemers vonden de keuze makkelijker dan de niet-deelnemers (81,2 versus 72,6 procent). Niet-deelnemers rapporteerden vaker dat zij zich er niet van bewust waren dat er een besluit genomen werd (19,6 versus 10,7 procent)
- deelnemers rapporteerden vaker een positief advies van de zorgverlener (12,8 procent) over deelname aan de test dan niet-deelnemers (2,5 procent)
- vrouwen die 36 jaar of ouder waren rapporteerden vaker een advies van de zorgverlener om deel te nemen dan jongere vrouwen (14,6 versus 4,7 procent).

5.2 Geïnformeerde keuzes bij het SEO

Met betrekking tot het SEO bleek uit de monitor van het Erasmus MC het volgende:³¹

- 84 procent van de zwangere vrouwen had voldoende kennis over het SEO om een geïnformeerde keuze te maken
- in totaal stond 10 procent van de zwangere vrouwen negatief tegenover eigen deelname aan het SEO en 90 procent positief
- in totaal maakte 87 procent van de zwangere vrouwen een geïnformeerde keuze om al dan niet deel te nemen aan het SEO. Van de deelnemers maakte 87 procent een geïnformeerde keuze en van de niet-deelnemers 85 procent
- 13 procent van de zwangere vrouwen maakte een niet-geïnformeerde keuze over deelname. In ongeveer de helft van de gevallen was dit het gevolg van onvoldoende kennis en in de helft van de gevallen vanwege discrepanties tussen attitude en deelnamegedrag
- zwangere vrouwen met discrepantie tussen attitude en (niet-)deelname waren in bijna alle gevallen deelnemers aan het SEO met een negatieve attitude ten aanzien van eigen deelname (96,9 procent).

Bij de relatief hoge percentages geïnformeerde keuzes kunnen volgens Timmermans een aantal kanttekening worden geplaatst.³ Ten eerste bepaalden experts wat voldoende informatie was, meestal zonder inbreng van zwangere vrouwen. Ten tweede is de keuze voor prenatale screening complex, terwijl de maat voor geïnformeerde keuzes die in veel onderzoeken wordt gebruikt (de multidimensionale maat voor geïnformeerde keuzes MMIC)^{30,32} (te) eenvoudig is: keuzes met voldoende kennis en consistent met de eigen waarden. Waarden zijn in de MMIC geoperationaliseerd als attitude, terwijl het volgens Timmermans de vraag is of dit valide is. Timmermans is van mening dat een betere definitie en operationalisatie van geïnformeerde keuzes nodig is. De PRESIDE-studie is in 2015 gestart om een nieuw instrument voor geïnformeerde besluitvorming te ontwikkelen die gebruikt kan worden om de beslissing voor wel of geen deelname aan prenatale screening te monitoren.⁴

5.3 Factoren die samenhangen met geïnformeerde keuzes

Volgens de monitor van het Erasmus MC waren er zowel voor de screening op downsyndroom als voor het SEO geen significante regionale verschillen in de

mate van geïnformeerde keuze.³¹ De belangrijkste achtergrondkenmerken die samenhangen met geïnformeerde keuzes waren leeftijd, opleidingsniveau en etniciteit.

Geïnformeerde keuzes voor deelname aan downscreening en het SEO namen toe naarmate zwangere vrouwen ouder waren.³¹ Met betrekking tot het SEO maakten vrouwen die al een of meerdere zwangerschappen achter de rug hadden (multipara) vaker een geïnformeerde keuze dan vrouwen die voor het eerst zwanger waren (nullipara), dit was bij downscreening niet het geval.

Naarmate het opleidingsniveau lager was, maakten zwangere vrouwen vaker een niet-geïnformeerde keuze.³¹ Laagopgeleiden maakten in 59,3 procent van de gevallen een geïnformeerde keuze om al dan niet deel te nemen aan de combinatie-test en in 73,0 procent van de gevallen om al dan niet deel te nemen aan het SEO. Hoogopgeleiden maakten in 84,8 procent van de gevallen een geïnformeerde keuze om al dan niet de combinatie-test te doen en in 92,8 procent van de gevallen om al dan niet deel te nemen aan het SEO.

Onder niet-westerse zwangere vrouwen maakte slechts 45 procent een geïnformeerde keuze om al dan niet mee te doen aan de combinatie-test en 58 procent over eventuele deelname aan het SEO.³¹ Bij zwangere vrouwen die moeite hadden met de Nederlandse taal lag het percentage geïnformeerde keuzes voor beide screenings rond de 50 procent. Er zijn geen analyses uitgevoerd naar het onafhankelijke effect van bepaalde kenmerken.

Het NIVEL heeft in 2013 en 2014 naar aanleiding van de monitor van het Erasmus MC kwalitatief onderzoek uitgevoerd naar geïnformeerde keuzes over prenatale screening op downsyndroom en het SEO bij kleine groepen zwangere vrouwen van 24 jaar of jonger, zwangere vrouwen met een lage sociaaleconomische status (SES), en zwangere vrouwen van Turkse en Marokkaanse afkomst (in totaal 30).³³ De meeste deelnemers hadden ervoor gekozen om geen combinatie-test te doen (24 van 30), terwijl alle deelnemers een SEO hadden ondergaan.

Kennis over de combinatie-test was bij de jonge zwangere vrouwen beperkt. De andere genoemde groepen waren beter op de hoogte, maar het is de vraag of hun kennis voldoende was om te spreken van een geïnformeerde keuze. De keuze om al dan niet deel te nemen, werd hoe dan ook vooral gebaseerd op affectieve overwegingen en minder op basis van kennis. Het besluit over deelname was bij alle groepen veelal al genomen voor de counseling. De combinatie-test werd door de vrouwen vrijwel direct gekoppeld aan het vervolgonderzoek en de risico's die dit mee zou nemen en dit woog emotioneel zwaar. Men was zich bewust van de onzekerheid van de uitslag en een positieve uitslag werd vaak

geassocieerd met een zwangerschapsafbreking. De keuze om deel te nemen aan de combinatietest werd als een persoonlijke keuze ervaren.

Voor alle groepen gold dat er een gebrek aan kennis was over de aandoeningen waar bij het SEO op gescreend wordt. Sommigen dachten dat het SEO een standaardecho was waarbij het geslacht van het kind werd bepaald. Het SEO werd niet gekoppeld aan vervolgonderzoek, maar als op zichzelf staand gezien en aan de uitslag werden geen consequenties met betrekking tot zwangerschapsafbreking verbonden. Bij het SEO hadden de deelnemers het gevoel zekerheid te krijgen over de ontwikkeling van het kind. Een positief gevoel overheerste, omdat het een kans is om de baby te zien en het geslacht te weten te komen. Het SEO werd als standaardzorg gezien waaraan automatische deelname is gekoppeld; een bewuste afweging werd nauwelijks gemaakt. Eigen normen en waarden (zoals tegen abortus zijn) speelden geen rol bij deelname aan het SEO.

Er was bij de beslissing over deelname aan de combinatietest dus veel meer sprake van een geïnformeerde keuze dan bij het SEO, waar nauwelijks sprake was van een keuze. Hier speelde volgens de onderzoekers mee dat voor het SEO, in tegenstelling tot de combinatietest, geen vergoeding gevraagd werd.

Gitsels e.a. hebben specifiek onderzocht hoe islamitische vrouwen van Marokkaanse afkomst in Nederland keuzes maken over prenatale screening.²⁷ Zij vonden in een interviewstudie met 12 vrouwen grote verschillen tussen de manier waarop de beslissing werd genomen over de combinatietest en over het SEO. Bij de combinatietest wogen zij uitgebreid de mogelijkheid af om een kind met een beperking te krijgen en de mogelijkheid van een zwangerschapsafbreking, waarbij ook religieuze overtuigingen een rol speelden. De vrouwen maakten echter niet of nauwelijks een afweging om deel te nemen aan het SEO. Er werd helemaal niet stilgestaan bij de mogelijkheid om een zwangerschap van een foetus met een afwijkingen af te breken. De vrouwen zagen het SEO voornamelijk als een kans om hun kind te zien. Deze motivatie hoeft op zich niet problematisch te zijn. Wat wel problematisch is, is de gebrekkige kennis over het doel van het SEO, de vrijwilligheid van de deelname en het vervolgotraject na een echoafwijking.

Fransen e.a. onderzochten een groep van 100 etnisch Nederlandse, 105 etnisch Turkse, en 65 etnisch Surinaamse vrouwen en concludeerden dat zwangere vrouwen van Turkse en Surinaamse afkomst de informatie over prenatale screening op downsyndroom minder vaak lazen dan vrouwen van Nederlandse afkomst. Ook hadden ze meer moeite om de informatie te begrijpen, beschikten ze over minder kennis over downsyndroom, prenatale screening en vruchtwaterpuncties.¹⁶ Uit interviews met zwangere vrouwen bleek dat 71 procent van de vrouwen van Nederlandse afkomst, 26 procent van de vrouwen van Surinaamse

afkomst, en 5 procent van de vrouwen van Turkse afkomst een geïnformeerde keuze maakte.³⁴ De verschillen tussen vrouwen van Nederlandse en Surinaamse afkomst konden voor een groot deel verklaard worden door verschillen in leeftijd en opleidingsniveau. Verschillen tussen Nederlandse en Turkse vrouwen waren voornamelijk toe te schrijven aan verschillen in taalvaardigheid en emancipatie.

6 Hoe kan het maken van geïnformeerde keuzes bij prenatale screening bevorderd worden?

Er zijn verschillende mogelijkheden om de counseling voor de screening op aangeboren afwijkingen te verbeteren.

6.1 Counseling op maat

Martin beschrijft in haar proefschrift de perspectieven van verloskundigen en hun cliënten op counseling voor screening op aangeboren afwijkingen.²⁹ Bij het onderzoek in het kader van de DELIVER-studie werden vragenlijsten voor verloskundigen en cliënten en opnames van counselingsessies gebruikt. De opnames werden beoordeeld door onafhankelijke observatoren. Op grond van de vragenlijsten kan geconcludeerd worden dat de counseling door verloskundigen grotendeels voldoet aan de behoefte van zwangere vrouwen en hun partners en dat beide groepen in grote lijnen overeenkomstige voorkeuren met betrekking tot counseling hebben.³⁵ Toch zijn er punten waarop de voorkeuren van cliënten afwijken van de voorkeuren van counselors. Zo is er vooral bij multipara behoefte aan meer informatie over afwijkingen waarop gescreend wordt. Zwangere vrouwen hebben een voorkeur voor counseling op maat die aangepast is aan hun kennis en behoeftes maar ervaren de counseling niet altijd zo.

6.2 Beslissingsondersteuning

Verloskundigen focussen volgens Martin e.a. vooral op *health education* (het geven van informatie), terwijl 70 procent van de cliënten behoefte heeft aan een vorm van ondersteuning bij het maken van de beslissing om deel te nemen aan prenatale screening.^{14,35} Van 30 procent van de zwangere vrouwen waren de behoeftes op het gebied van beslissingsondersteuning niet door de counselor geadresseerd. Verloskundigen en observatoren waren van mening dat *decision making support* in meer dan twee derde van de gevallen niet aan bod was gekomen.³⁶ Martin stelt dat een affectieve communicatiestijl belangrijk is voor beslissingsondersteuning, net als voldoende tijd voor een consult. De verloskundigen

die meededen aan het onderzoek namen veel minder tijd voor counseling dan ervoor gepland staat.²⁹ Hierbij moet wel vermeld worden dat de tijd die gepland staat is bedoeld voor alle counseling; deze kan over meer dan één consult verdeeld zijn en ook al aan de telefoon bij aanmelding beginnen. Ook de administratie van het consult is hierbij inbegrepen. In het onderzoek is alleen naar de counselingduur tijdens de intake gekeken.

Bijna de helft van de cliënten was van mening dat zij van de counselor advies kregen over deelname aan screening, terwijl zowel verloskundigen als onafhankelijke observatoren vonden dat er nauwelijks expliciet advies werd gegeven.³⁵ ³⁶ Observatoren scoorden overigens alleen expliciet advies en niet elementen van directiviteit, wat zou kunnen verklaren waarom veel cliënten de ervaring hadden dat zij advies kregen en observatoren niet. Van den Berg e.a. concluderen in hun onderzoek onder 945 zwangere vrouwen en 97 counselors dat de persoonlijke attitude van counselors geen effect heeft op de attitude van zwangere vrouwen tegenover screening en ook niet op deelname.³⁷ Dit suggereert dat het advies dat zwangere vrouwen zeggen te krijgen eerder als een uiting van *shared decision making* en sociale steun opgevat moet worden dan als onwenselijke beïnvloeding.

6.3 Interventies om het maken van geïnformeerde keuzes te bevorderen

Van Agt e.a. hebben in 2014 een systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit van interventies om (elementen van) geïnformeerde keuzes bij deelname aan screening te bevorderen.³⁸ De analyse includeerde vijftien studies naar interventies zoals informatiebrochures, decision aids*, video's en consulten. De auteurs concluderen dat er weinig evidentie is omtrent de werkzaamheid van interventies om een of beide elementen van een geïnformeerde keuze te bevorderen. Het is dan ook onduidelijk welke interventies het effectiefst zijn. Er zijn wel aanwijzingen dat *decision aids* kennis en geïnformeerde keuzes kunnen bevorderen.

De studie van Kupperman e.a., die ook meegenomen is in de review van van Agt e.a., bekijkt het effect van een dergelijke *decision aids* op geïnformeerde keuze bij prenatale screening.³⁹ De 710 vrouwen die deelnamen aan dit onderzoek hadden verschillende niveaus van gezondheidsvaardigheden. Financiële barrières werden voor het onderzoek weggenomen; de vrouwen die gebruik maakten van de *decision aid* kregen alle tests waarvoor zij kozen vergoed. De

* Een *decision aid* bevat naast informatie over de screening ook informatie over de waarschijnlijkheid van iedere uitkomst en oefeningen om de eigen waarden en voorkeuren te verduidelijken.

helft van de vrouwen vormde de controlegroep en kreeg de gebruikelijke zorgverlening aangeboden. De primaire uitkomstmaat was het aantal invasieve tests in iedere groep. De secundaire uitkomstmaten waren gevolgde teststrategie, kennis over tests, begrip van risico's en twijfel en spijt over de beslissing bij 24-36 weken zwangerschap. De vrouwen in de interventiegroep bleken minder vaak te kiezen voor invasieve diagnostiek (5,9 versus 12,3 procent) en andere vormen van screening (25,6 versus 20,4 procent) en (iets) meer kennis te hebben. Er waren geen statistisch significante verschillen in twijfel of spijt. De auteurs concluderen dat het gebruik van een *decision aid* kan zorgen dat meer vrouwen een keuze maken die overeenkomt met hun voorkeuren en dat dit kan leiden tot een afname van het aantal tests.

Ook Beulen e.a.²⁶ onderzochten het effect van het gebruik van een *online decision aid* op het maken van een geïnformeerde keuze over deelname aan prenatale screening voor trisomieën. Dit was de eerste *decision aid* die ook informatie over NIPT bevatte. In totaal werden 261 zwangere vrouwen geïncludeerd in de analyse, 131 in de interventiegroep en 130 in de controlegroep. Van de 259 vrouwen waarvan de keuze bekend was, maakten 146 (56 procent) gebruik van screening. Van deze groep koos 91,8 procent voor de combinatietest, 4,8 procent voor NIPT in het buitenland en 3,4 procent voor zowel de combinatietest als NIPT in het buitenland. In de groep die gebruik had gemaakt van de *decision aid* maakte 82,3 procent een geïnformeerde keuze, in de controlegroep was dit 66,4 procent. De toename van het aantal geïnformeerde keuzes in de interventiegroep kwam door een toename van kennis en niet door een verandering in attitude. Een dergelijke *decision aid* zou idealiter door de zwangere vrouwen haar partner geconsulteerd worden voor het counselingsgesprek over prenatale screening plaatsvindt, zodat meer tijd besteed kan worden aan beslissingsondersteuning en counseling op maat in plaats van aan informatievoorziening.

Literatuur

- 1 Jepson RG, Hewison J, Thompson AG, Weller D. How should we measure informed choice? The case of cancer screening. *J Med Ethics* 2005; 31(4): 192-6.
 - 2 Berg M van den, Timmermans DR, Ten Kate LP, van Vugt JM, van der WG. Are pregnant women making informed choices about prenatal screening? *Genet Med* 2005; 7(5): 332-8.
 - 3 Timmermans DR. Wat beweegt de kiezer? Over de betekenis van weloverwogen en geïnformeerde keuzes voor gezondheid en preventie. centrum/EMGO Vm. 6/2013.
 - 4 Timmermans DR, Henneman L, van den IJssel DV. The PRESIDE project: Designing a theory based measure for informed and deliberated choice for prenatal screening. <http://www.emgo.nl/research/>
-

quality-of-care/research-projects/1534/the-preside-project-designing-a-theory-based-measure-for-informed-and-deliberated-choice-for-prenatal-screening/background/, geraadpleegd: 6 juni 2016.

- 5 RIVM-CvB. Draaiboek prenatale screening Downsyndroom en Structureel Echoscopisch Onderzoek. versie 5.0: RIVM; 2014.
- 6 Gezondheidsraad. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatienr. 2001/11.
- 7 Ploeg CPB van der, Schönbeck Y, Hirschberg H. procesmonitor Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE) 2013. RIVM; 2013.
- 8 RIVM. Informatie over de screening op downsyndroom. RIVM; 2015.
- 9 RIVM. Informatie over de 20 wekenecho. Het Structureel Echoscopisch Onderzoek: RIVM; 2015.
- 10 Nederlandse Universitair Medische Centra. Algemene Informatiefolder TRIDENT studie. Prenataal testen met de NIPT: Nederlandse Universitair Medische Centra; 2014.
- 11 Atsma F, Liefers J, Habets K. Monitor 2014 Screeningsprogramma downsyndroom en Structureel Echoscopisch Onderzoek. 3/1/2016.
- 12 Gitsels-van der Wal JT, Verhoeven PS, Mannien J, Martin L, Reinders HS, Spelten E, e.a. Factors affecting the uptake of prenatal screening tests for congenital anomalies; a multicentre prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 264.
- 13 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.
- 14 Martin L, Hutton EK, Gitsels-van der Wal JT, Spelten ER, Kuiper F, Pereboom MT, e.a. Antenatal counselling for congenital anomaly tests: an exploratory video-observational study about client-midwife communication. *Midwifery* 2015; 31(1): 37-46.
- 15 Fransen MP, Schoonen MH, Mackenbach JP, Steegers EA, de Koning HJ, Laudy JA, e.a. Ethnic differences in participation in prenatal screening for Down syndrome: a register-based study. *Prenat Diagn* 2010; 30(10): 988-94.
- 16 Fransen MP, Hajo W, Vogel I, Mackenbach J, Steegers E, Essink-Bot ML. Information about prenatal screening for Down syndrome: ethnic differences in knowledge. *Patient Educ Couns* 2009; 77(2): 279-88.
- 17 Bakker M, Birnie E, Pajkrt E, Bilardo CM, Snijders RJ. Low uptake of the combined test in The Netherlands--which factors contribute? *Prenat Diagn* 2012; 32(13): 1305-12.
- 18 Verweij EJ, Veersema D, Pajkrt E, Haak MC. Decision making in prenatal screening: money matters. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(2): 212-4.
- 19 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.
- 20 Verweij EJ, Oepkes D, de Vries M, van den Akker ME, van den Akker ES, de Boer MA. Non-invasive prenatal screening for trisomy 21: what women want and are willing to pay. *Patient Educ Couns* 2013; 93(3): 641-5.
-

- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Schendel RV van, Dondorp WJ, Timmermans DR, van Hugte EJ, de Boer A, Pajkrt E, e.a. NIPT-based screening for Down syndrome and beyond: what do pregnant women think? *Prenat Diagn* 2015; 35(6): 598-604.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 Molander E, Alehagen S, Bertero CM. Routine ultrasound examination during pregnancy: a world of possibilities. *Midwifery* 2008; 26(1): 18-26.
- 29 Martin L. Counseling for prenatal anomaly screening: Parents perspectives, midwives, perspectives, and client-midwife communication: Vrije Universiteit Amsterdam; 2015.
- 30 Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect* 2001; 4(2): 99-108.
- 31 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.
- 32 Michie S, Dormandy E, Marteau TM. The multi-dimensional measure of informed choice: a validation study. *Patient Educ Couns* 2002; 48(1): 87-91.
- 33 Wieggers 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.
-

- 34 Fransen MP, Essink-Bot ML, Vogel I, Mackenbach JP, Steegers EA, Wildschut HI. Ethnic differences in informed decision-making about prenatal screening for Down's syndrome. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64(3): 262-8.
- 35 Martin L, Hutton EK, Spelten ER, Gitsels-van der Wal JT, van Dulmen S. Midwives' views on appropriate antenatal counselling for congenital anomaly tests: do they match clients' preferences? *Midwifery* 2014; 30(6): 600-9.
- 36 Martin L, JT G-vdW, Pereboom MT, Spelten ER, Hutton EK, van DS. Midwives' perceptions of communication during videotaped counseling for prenatal anomaly tests: how do they relate to clients' perceptions and independent observations? *Patient Educ Couns* 2015; 98(5): 588-97.
- 37 Berg M van den, Timmermans DR, Kleinveld JH, van Eijk JT, Knol DL, van der WG, e.a. Are counsellors' attitudes influencing pregnant women's attitudes and decisions on prenatal screening? *Prenat Diagn* 2007; 27(6): 518-24.
- 38 Agt HM van, Korfage IJ, Essink-Bot ML. Interventions to enhance informed choices among invitees of screening programmes-a systematic review. *Eur J Public Health* 2014; 24(5): 789-801.
- 39 Kuppermann M, Pena S, Bishop JT, Nakagawa S, Gregorich SE, Sit A, e.a. Effect of enhanced information, values clarification, and removal of financial barriers on use of prenatal genetic testing: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312(12): 1210-7.

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.

