

Organisatie van een landelijk screeningsprogramma voor Downsyndroom en neuraalbuisdefecten

P.C.J.I. SCHIELEN en J.G. LOEBER¹

Door het uitkomen van een rapport van de Gezondheidsraad in mei 2001 en de politieke besluitvorming rond dat rapport is er aandacht ontstaan voor het opzetten van een kwaliteitsbewakingsorganisatie voor risicoschattende testen voor Downsyndroom en neuraalbuisdefecten. Vanuit onze ervaring bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) met dit soort testen en met al langer bestaande screeningsprogramma's willen wij een bijdrage leveren aan de discussie over de structuur van een dergelijke organisatie, tegen de achtergrond van de huidige stand van uitvoering van deze soort testen in Nederland. Voor de kwaliteitsbewaking en evaluatie van een nationaal screeningsprogramma is het van belang dat risicoschattende testen worden uitgevoerd door een referentielaboratorium en een beperkt aantal perifere laboratoria. Vanuit het RIVM hebben we inmiddels contacten gelegd met verschillende belangenorganisaties. Geconstateerd kan worden dat er draagvlak is voor een invulling van de rol van referentielaboratorium door het RIVM.

Trefwoorden: risicoschatting Downsyndroom; neuraalbuisdefect; triple test; 1^e trimester-test; kwaliteitsbewaking; prenatale screening; screeningsprogramma

Aanleiding

Op 21 november jl. verscheen het kabinetsstandpunt Prenatale screening (1). De afhandeling in het parlement zal naar verwachting nog enige tijd vergen. Het ziet er echter naar uit dat er openingen komen voor een centraal gestuurd screeningprogramma dat toegankelijk is voor althans een deel van de zwangeren.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening (LIS), Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
E-mail: Peter.Schielen@rivm.nl

¹ Mede namens dr. C.M.G. Thomas (Afdeling Chemische Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen), dr. ir. P.P.C.A. Menheere (Klinisch Chemisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Maastricht), drs. P.H. Trienekens (Stichting Trombosedienst en Artsenlaboratorium Rijnmond), dr. W.P. Oosterhuis (Afdeling Klinische Chemie, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg), dr. P.M.W. Janssens (Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem), prof. dr. I. Vermes (Klinische Chemie, Medisch Spectrum Twente, Enschede), dr. L.D. Dikkeschei (Klinisch Chemisch Laboratorium, Isala Klinieken, Zwolle), prof. dr. M.A. Blankenstein (Afdeling Klinische Chemie, VU Medisch Centrum, Amsterdam) en dr. H.W.A. de Bruijn (Laboratorium Obstetrie en Gynaecologie, Academisch Ziekenhuis Groningen).

Bij het vormgeven van een screeningsprogramma dient rekening gehouden te worden met bijvoorbeeld voorlichting aan de betrokken doelgroep en professionals, kwaliteitsborging, en effectieve en efficiënte uitvoering. Met dit artikel beogen wij een bijdrage aan de discussie te geven, mede gebaseerd op goede en slechte ervaringen met andere screeningsprogramma's.

Kort historisch overzicht en recente ontwikkelingen

Op dit moment mag een verloskundige of gynaecoloog een test voor Downsyndroom risicoschatting niet aanbieden. Ook het op enigerlei wijze verstrekken van informatie over dat soort testen (bijvoorbeeld via folders in de wachtkamer) is niet toegestaan. Een test mag pas worden uitgevoerd nadat een zwangere daar zelf om vraagt.

Deze feitelijke situatie rond het aanbieden van risicoschattende tests voor Downsyndroom is in belangrijke mate vormgegeven door twee overheidsmaatregelen. Ten eerste was dat het ministerieel standpunt ten aanzien van een rapport van de Gezondheidsraad (GR) over prenatale screening uit 1988 (2). Daarin werd gesteld dat de screeningstests voor NBD niet goed genoeg waren om een landelijk screeningsprogramma te rechtvaardigen. Ten tweede was dat de in 1996 van kracht geworden Wet bevolkingsonderzoek (WBO). Deze wet verbiedt het aanbieden van screeningstesten, anders dan in het kader van een door het ministerie goedgekeurd bevolkingsonderzoek.

Bij het van kracht worden van de WBO achtte de Geneeskundige Hoofdinspectie, later de Inspectie Gezondheidszorg (IGZ), het van belang dat expertise op het gebied van risicoschatting niet verloren ging. De risicoschatting voor Downsyndroom en NBD moest daarom zoveel mogelijk op één plek worden uitgevoerd. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) kreeg de opdracht kennis van en ervaring met risicoschattende testen op peil te houden, o.a. door het op verzoek van de zwangere uitvoeren van zgn. triple testen (zie hieronder). De historie van risicoschattende testen in Nederland gaat echter verder terug.

In 1977 begonnen het RIVM en de universitaire ziekenhuizen van Groningen, Leiden en Utrecht aan een studie betreffende de risicoschatting voor NBD door de meting van de concentratie alfafoetoproteïne (AFP) in maternaal serum in het tweede trimester van de zwangerschap. Vanaf 1988 werd er door het RIVM ook een risicoschatting afgegeven voor Downsyndroom. Eind 1990 werd het programma uitgebreid met twee nieuwe markers voor Downsyndroom risico-

schatting, nl. ongeconjugerd oestriol (uE3) en humaan choriongonadotropine (hCG). Een risicoschatting gebaseerd op deze drie parameters heet een triple test.

Sinds medio 2002 wordt in ons laboratorium binnen het RIVM ook een test uitgevoerd in het eerste trimester van de zwangerschap, waarbij de concentraties 'pregnancy-associated plasma protein A' en de vrije β -subunit van hCG (f β -hCG) worden bepaald. Deze test laat zich goed combineren met een andere relatief nieuwe parameter voor Downsyndroomrisicoschatting, de nekplooi ('nuchal translucency', NT-) meting. De NT-meting is een echografische meting van de dikte van een vochttopping in de nek van de foetus in week 11-14 van de zwangerschap.

Het in mei 2001 gepubliceerde adviesrapport van de Gezondheidsraad 'Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, echoscopie' (3) poogde meer ruimte te scheppen voor risicoschattende testen voor Downsyndroom in Nederland. Dat rapport heeft een aanzet gegeven tot veranderingen in het gynaecologisch veld.

Een recente inventarisatie binnen de NVOG-werkgroep Prenatale Diagnostiek (WPD) leerde dat gynaecologen in toenemende mate screeningstesten op enigerlei wijze aanbieden. Officiële cijfers ontbreken, maar waarschijnlijk worden in Nederland ondertussen enige tienduizenden nekplooi-metingen gedaan en ca. tienduizend risicoschattingen door serumanalyse in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap. Deels worden de NT- en biochemische gegevens gecombineerd tot één risicoberekening.

Met zo'n 7000 risicoberekeningen (in het eerste en tweede trimester) per jaar neemt ons laboratorium het grootste deel van het Nederlandse volume aan risicoschattingen voor haar rekening. Voor de combinatie van de serumconcentraties en NT-metingen tot één enkele risicoberekening is een logistieke organisatie opgezet in samenwerking met de participerende ziekenhuizen.

Ook in het Academisch Ziekenhuis Groningen is de risicoschatting voor Downsyndroom en NBD in de jaren negentig voortgezet, maar dan gebaseerd op de meting van AFP en hCG. Voor zover wij weten voeren het Academisch Ziekenhuis Groningen en het Medisch Centrum van de Vrije Universiteit Amsterdam ook nog enige duizenden risicoschattingen per jaar uit. Tot slot is er een aantal laboratoria (Rijnstate Ziekenhuis Arnhem (4), Medisch Spectrum Twente Enschede en Isala klinieken Zwolle) dat jaarlijks enkele honderden testen uitvoert in het tweede trimester van de zwangerschap.

Kwaliteitsbewaking en evaluatie in beleids-perspectief

Het GR-rapport van mei 2001 stelde aan de implementatie van een screeningsprogramma een breed pakket van eisen. Die waren o.a. van ethische en juridische aard, betroffen de informatievoorziening aan de zwangere en de garantie dat mensen met Downsyndroom of NBD een volwaardige en beschermde plaats in de samenleving krijgen. Daarnaast waren er eisen aan de logistieke organisatie en aan de waarborging van kwaliteit. Ook het beperkte aanbod van

risicoschattende testen (namelijk alleen aan de zwangere van 36 jaar en ouder) dat het kabinet in haar standpunt voor ogen staat, verlangt volgens haar "een kwaliteitsstelsel waarin toekomstige ontwikkelingen goed gevolgd en geplaatst kunnen worden" (3). In het kabinetsstandpunt wordt het RIVM een centrale rol toebedeeld bij die kwaliteitsbewaking.

Al jarenlang hebben wij vanuit het RIVM een coördinerende en kwaliteitsbewakende rol bij screeningsprogramma's voor zwangeren en pasgeborenen. Door de jaren heen is inmiddels ook zeer veel ervaring opgedaan met de kwaliteitsbewaking en logistiek van Downsyndroom en NBD-risicoschatting. Wij hebben daarom inderdaad de ambitie voor een screeningsprogramma voor Downsyndroom en neuralebuisdefecten eveneens als referentiecentrum te gaan fungeren.

Die missie hebben wij voorgelegd aan de beroepsgroepen van gynaecologen en klinisch chemici. Daar is ook enig draagvlak voor dit initiatief gevonden. Inmiddels is er een initiatiefgroep van vertegenwoordigers van klinische laboratoria geformeerd die de organisatie van de kwaliteitsbewaking ter hand heeft genomen. Ook met andere organisaties die een rol zouden kunnen gaan spelen in een landelijk programma hebben we inmiddels overleg gestart. Zo is bijvoorbeeld met de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria overleg gevoerd over een programma van kwaliteitscontrolemonsters en de samenstelling van een pakket van eisen aan participerende laboratoria. Binnen de werkgroep prenatale diagnostiek van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie is de discussie gestart over het aanpassen van de richtlijnen voor risicoschatting voor Downsyndroom en NBD. Wat betreft de evaluatie van het gehele programma hebben wij vanuit het RIVM (voor het risicoschattingsgedeelte) samen met collega's van TNO-Preventie en Gezondheid (voor de evaluatie van de gehele prenatale keten) inmiddels onze ideeën gepresenteerd aan het College voor Zorgverzekeringen (in het kabinetsstandpunt aangegeven als uitvoeringsorganisatie).

In opdracht van de IGZ hebben we de nadere uitwerking van de laboratoriumorganisatie van zo'n nationaal screeningsprogramma ter hand genomen. Een rapport daarover zal in 2004 verschijnen.

Aspecten van kwaliteitsborging; leren van ervaring van anderen

In Groot Brittannië moet vanaf 1 april 2004, onder verantwoordelijkheid van de National Health Service (NHS) een nationaal screeningsprogramma voor Downsyndroom actief zijn. Ook in Denemarken wordt op dit moment gewerkt aan een nationaal screeningsprogramma voor Downsyndroom. In Frankrijk worden veel risicoschattende testen voor Downsyndroom gedaan (zowel triple test als testen in het eerste trimester van de zwangerschap) onder een centrale regie van de overheid. Het spreekt voor zich dat veel geleerd kan worden van deze Europese initiatieven. Met de laboratoriumadvieswerkgroep van de NHS zijn inmiddels contacten gelegd.

De NHS is in de opbouw van een organisatie inmiddels het verst gevorderd. Zo zijn er werkgroepen

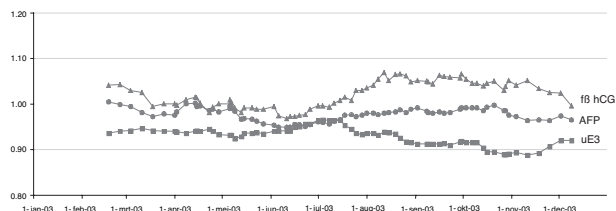
opgericht voor opleiding en training, informatievoorziening, auditing en monitoring, laboratoriumadvies (waaronder ook een softwarewerkgroep valt) en echografie. Het screeningcomité van de NHS heeft voor al deze deelgebieden richtlijnen opgesteld (5).

Voor de kwaliteitsbewaking van de nekplooiemeting is de NHS in overleg getreden met de Fetal Medicine Foundation (FMF), de organisatie die van oudsher de kwaliteitsbewaking van de uitvoering van de nekplooiemeting beheert. Een dergelijke figuur is ook in Nederland mogelijk, bijvoorbeeld met de Nederlandse tak van de FMF.

Het is niet verwonderlijk dat de NHS een werkgroep heeft ingesteld voor de risicoberekeningssoftware. Het is de risicoberekening die maakt dat een risicoschattende test voor Downsyndroom veel meer is dan een eenvoudige klinische bepaling van zwangerschapshormonen in maternaal serum. De risicoberekeningssoftware is het hart van de risicoberekening en vaak ook van de kwaliteitsbewaking van de laboratoriumbepalingen en risicoschattingen. Moderne risicoberekeningssoftware is in staat eenvoudig 'performance'-indicatoren te produceren, zoals mediane waarden per zwangerschapsdag, mediane concentraties voor afzonderlijke analysereeksen, percentages hoog-risico-uitslagen in vergelijking tot percentage detectie, om er slechts enkele te noemen. Een volledig overzicht van het pakket van eisen aan risicoberekeningssoftware is onlangs gepubliceerd (6). Validatie en onderhoud van deze software vraagt speciale expertise.

Structuur en organisatie van een nationaal screeningsprogramma Downsyndroom en NBD

Voor de kwaliteitsbewaking is het zeer relevant dat het aantal participerende laboratoria beperkt blijft. Wil een laboratorium inzicht hebben in de stabiliteit van de parameters die van invloed zijn op de risicoberekening, dan is een aantal van ca. 50-100 analyses per week het absolute minimum (zie figuur 1). Idealiter zou dat aantal eerder bij 15000 per jaar moeten liggen (7). Rekening houdend met een aantal zwangeren van ca. 200.000 per jaar en een participatiegraad van bijvoorbeeld 50%, is er in Nederland plaats voor 5-8 laboratoria waarvan één optreedt als referentielaboratorium. Een dergelijke constellatie werd ook al door de GR voorgesteld (3).



Figuur 1. Verloop van het geometrisch gemiddelde van de laatste 500 voor de zwangerschapsduur genormaliseerde metingen van drie parameters van de triple test, AFP, uE3-oestriol en fβ-hCG. Het aantal metingen per maand was 260. Bij bijvoorbeeld 50 metingen per maand zou het tot maart 2008 geduurd hebben voor dezelfde meetreeks was opgebouwd. De stijging van fβ-hCG en de daling van uE3 in de zomer (bijstelling van uE3 normaalwaarden per november 2003) zouden niet opgemerkt zijn.

De hierboven genoemde aspecten van een nationaal screeningsprogramma zijn in verschillende, elkaar niet uitsluitende, organisatiemodellen onder te brengen. Wij zien als basis voor zo'n organisatie een referentielaboratorium en een aantal perifere laboratoria.

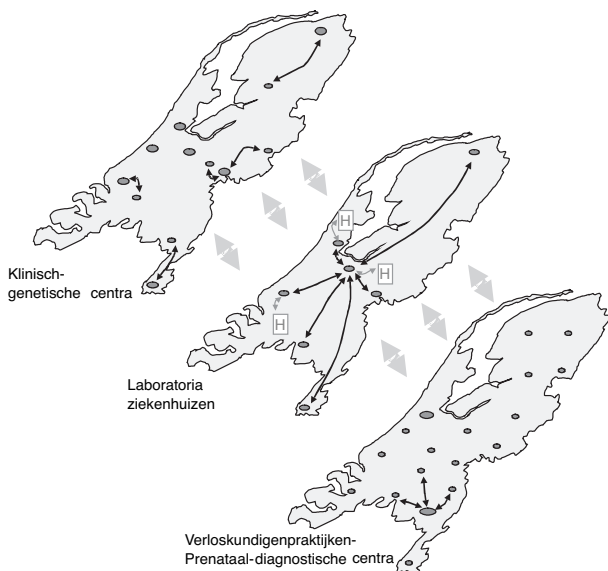
Het referentielaboratorium zou de gestandaardiseerde waarden van serumparameters per zwangerschapsdag kunnen beheren en betrokken kunnen zijn bij (de evaluatie van) het programma van kwaliteitscontrole-serummonsters. Aansluiting bij het gerenommeerde UK-NEQAS-programma van kwaliteitscontrolemonsters ligt wat dit betreft voor de hand. Het nut van een op te zetten lokaal programma kan onderzocht worden. Het referentielaboratorium zou ook de evaluatie van het screeningsprogramma ter hand kunnen nemen, voor zover het de risicoschattende testen betreft en op basis van gegevens over de uitkomsten van gescreende zwangerschappen. De perifere laboratoria zouden voor hun risicoberekeningen gebruik maken van deze centrale medianen. Ze zouden zich ook op lokale medianen kunnen baseren, die alleen ter controle aan het referentielaboratorium aangeboden worden. De organisatie moet er op ingericht zijn de NT-meting moeiteloos te integreren in de risicoberekening. Die integratie moet zich uitstrekken tot de kwaliteitsbewaking van de NT-meting in relatie tot de risicoschatting.

De organisatie zou zich kunnen bewegen binnen de invloedsferen van de laboratoria die betrokken zijn bij de neonatale screening, maar ook een indeling in de regio's rondom de klinisch genetische centra is denkbaar. Welke indeling er ook gekozen wordt, een nauwe samenwerking in de lijn verloskundige praktijken/prenataal-diagnostische centra/screeningslaboratorium/klinisch-genetisch centrum, dient gewaarborgd te zijn (zie voor een nadere uitwerking figuur 2). Een directe relatie tussen het screeningslaboratorium en een klinisch-genetisch centrum is vereist. Voor die laboratoria die niet gelieerd zijn aan een klinisch-genetisch centrum of één van de satellieten, zou de relatie met het klinisch-genetisch centrum geformaliseerd moeten worden. Tot slot moet binnen de organisatie aandacht zijn voor het behouden van de verworvenheden van de sterk gedecentraliseerde prenatale zorg in Nederland.

Een blik in de toekomst - leren van fouten

Een aantal klinisch-chemische laboratoria is op dit moment al bezig met het opbouwen van de technische en logistieke organisatie voor de risicoschatting voor Downsyndroom en NBD. Dat vraagt niet te onderschatten investeringen in personeel, apparatuur, software en opleiding (8). Feitelijk tekent zich daarmee een organisatie met ca. acht laboratoria al af.

Indien een veel groter aantal laboratoria, ondanks het hierboven gestelde, op het gebied van Downsyndroomscreening actief gaat worden, zal het RIVM, of een ander referentielaboratorium, de haar toegedachte rol in de kwaliteitsbewaking moeilijk kunnen vervullen. Dat heeft niet alleen te maken met het belang van het eerder genoemde minimum aantal analyses per laboratorium. Ook bij de rapportage van onderzoeksresultaten voor evaluatiedoeleinden zijn dan allerlei



Figuur 2. 'Houtskoolschets' van een organisatievorm van een nationaal screeningsprogramma voor Downsyndroom en NBD. De plaatsaanduidingen in de kaarten zijn vooral bedoeld ter illustratie en zijn niet per definitie een weergave van de huidige of toekomstige situatie.

In de laag van verloskundigenpraktijken en prenataal-diagnostische centra zal mogelijk de (preconceptionele) counseling haar plek vinden. Inhoudelijke dwarsverbanden zouden gevormd moeten worden met de centra voor klinische genetica en logistieke dwarsverbanden met de laboratoria die serumanalyses verrichten en mogelijk met afdelingen gynaecologie/echografie voor het uitvoeren van de NT-meting. Goede communicatie dient gewaarborgd te zijn tussen ziekenhuizen en laboratoria en tussen laboratoria en het referentielaboratorium, o.a. vanwege het uitwisselen van gegevens van serumanalyse en NT-meting. Het is met name in deze laag dat de evaluerende rol van het RIVM zich zou moeten voltrekken. Het dwarsverband tussen de laboratoria-ziekenhuizen-laag en de laag van klinisch-genetische centra moet zorgdragen voor een soepele doorverwijzing van zwangeren die geconfronteerd worden met een 'HOOG RISICO'-uitslag. Counseling van deze zwangeren vindt waarschijnlijk plaats in de laag van klinisch-genetische centra. De evaluatie van het gehele programma vraagt de inzet en bijdrage van alle lagen.

knelpunten te verwachten. Voorbeelden van problemen die kunnen ontstaan in een versnipperd screeningsprogramma zijn te vinden in het rapport 'Procesmonitoring pre- en postnatale screening' van het College voor zorgverzekeringen (9). Dit rapport was een inventarisatie van knelpunten bij een al weer enige tijd bestaand screeningsprogramma bij zwangeren (het zgn. 'derdemaandsonderzoek' betreffende bloedgroepbepaling, irregulaire antistoffen en infectieziekten). Met name de centrale inzameling van relevante onderzoeksgegevens blijkt lastig in een organisatie met veel spelers, en bij het ontbreken van een centrale regie.

Binnen een versnipperde organisatie zijn kengetallen over kwaliteit nauwelijks te produceren. Internationaal zal Nederland dan tot in lengte van dagen niet in staat zijn aan te geven hoe goed of hoe slecht haar Downsyndroom-screeningsprogramma is.

Onze ervaring is overigens dat de betrokken partijen zich ten eerste bewust zijn van hun verantwoordelijkheid. Hopelijk leidt vroegtijdig overleg tot een goede verdeling van de werkzaamheden over een beperkt aantal laboratoria. Daarmee is dan een sleutelement in een hanteerbaar screeningsprogramma voor Downsyndroom en NBD gewaarborgd.

Literatuur

1. Brief 'Kabinetsstandpunt prenatale screening' (kenmerk IBE/E-2433083) van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Tweede kamer der Staten-Generaal.
2. Gezondheidsraad. Neuraalbuusdefecten. Den Haag, Gezondheidsraad 1988.
3. Gezondheidsraad. Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuusdefecten, routine-echoscopie. Den Haag, Gezondheidsraad 2001. Rapportnr. 2001/11.
4. Janssens PMW, Beumer R. Resultaten van vijf jaar serumscreening op Down-syndroom en neuralebuusdefecten bij zwangeren. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2001; 26: 149-155.
5. Antenatal screening-working standards incorporating those for the national Down syndrome screening program for England-january 2003. UK National Screening Committee of the National Health Service.
6. Jones R. Screening software specifications. *DSNEWS* 2002. 9. 22-23.
7. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screening* 1997; 4: 181-246.
8. Schielen PCJI, Hagens AM, Elvers LH, Loeber JG. Risicoschatting voor Down syndroom/neuraalbuusdefecten door analyse van triple test parameters in maternaal serum 1995-1999. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). 2002. Rapportnr. 199101007/2002.
9. Witteveen MM. Procesmonitoring pre- en postnatale screening. Diemen. College voor Zorgverzekeringen. 2003. Rapportnr. 23078871.

Summary

Organisation of a Dutch screening programme for Down's syndrome and neural tube defects. Schielen PCJI, Loeber JG. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 188-191.

The publication of a report of the Dutch Health Council in May 2001 and subsequent political decisions gave some room to discuss the issue of quality assurance of risk estimation tests for Down's syndrome and neural tube defects. At the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), we have long-lasting experience with this kind of tests and with the quality assurance of some national screening programmes. Here, we want to contribute to the discussion on the structure of a nation-wide screening programme for Down's syndrome and neural tube defects, with special reference to aspects of quality assurance, and in light of the current situation with these tests in the Netherlands. We suggest an organisation with a limited number of laboratories around a reference laboratory. We underline the importance of the limitation of the number of participating laboratories for quality assurance purposes. Finally, we describe that there is support for the RIVM to fill the position of reference laboratory.

Keywords: risk estimation; Down's syndrome; neural tube defect; triple test; first trimester test; quality assurance; prenatal screening; screening programme