



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Uitvoeringstoets implementatie *Niet-Invasieve Prenatale Test (NIPT)*





Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Uitvoeringstoets implementatie Niet-Invasieve Prenatale Test (NIPT)

RIVM-rapport 2019-0221

Colofon

© RIVM 2020

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2019-0221

M.F. Hitzert (auteur), RIVM
C.G.J.C.A. de Vries (auteur), RIVM
B. Hoebee (auteur), RIVM
A.W. Klein (auteur), RIVM
O. Labots (auteur), RIVM
W.E. van der Weide (auteur), RIVM
J. Wieringa (auteur), RIVM

Contact:
Marit Hitzert
Centrum voor Bevolkingsonderzoek
marit.hitzert@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van CvB opdracht 12 Centrum voor Bevolkingsonderzoek: Uitvoeringstoets NIPT

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Uitvoeringstoets implementatie Niet-Invasieve Prenatale Test (NIPT)

Zwangeren kunnen laten onderzoeken of hun ongeboren kind down-, edwards- en patausyndroom heeft. Lange tijd werd dit bepaald met de combinatietest. Dat is een bloedonderzoek bij de zwangere en een echo bij het kind. Sinds 2017 kunnen zwangere vrouwen ook voor een ander bloedonderzoek kiezen: de niet-invasieve prenatale test (NIPT). De voorwaarde is wel dat de vrouwen meedoen aan een onderzoek naar deze test (TRIDENT-studies). De NIPT ontdekt meer kinderen met down-, edwards- of patausyndroom en de uitslag klopt vaker dan bij de combinatietest. Zwangeren kunnen de NIPT vanaf de 11^e week van de zwangerschap laten doen.

De onderzoeken naar de NIPT stoppen in 2023. Uit deze zogeheten uitvoeringstoets van het RIVM blijkt dat het mogelijk is de NIPT in 2023 in het landelijke screeningsprogramma in te voeren. Er is hiervoor voldoende draagvlak bij de beroepsgroepen en andere betrokken partijen. Het blijkt niet haalbaar om de combinatietest naast de NIPT te blijven aanbieden.

Het is ingewikkeld maar haalbaar om de NIPT in te voeren. De invoering heeft gevolgen voor alle processen in het programma, van communicatie- en voorlichtingsmaterialen tot ict. Daarnaast moeten onder andere de laboratoria die de NIPT uitvoeren, de laboratoriumproducten en de locaties waar bloed wordt afgenomen op een eerlijke manier worden geselecteerd. Zo'n aanbesteding kost veel tijd. De onderzoeken die nu voor de NIPT lopen, moeten de komende jaren worden afgebouwd, net als de combinatietest.

Het RIVM heeft de uitvoeringstoets in opdracht van het ministerie van VWS gedaan. De minister besluit onder andere op basis van deze resultaten of de NIPT wordt ingevoerd in het landelijke screeningsprogramma.

Kernwoorden: TRIDENT 2-studie, downsyndroom, edwardssyndroom, patausyndroom, NIPT, combinatietest, Gezondheidsraad

Synopsis

Feasibility study into implementing the Non-Invasive Prenatal Test (NIPT)

Pregnant women can have their unborn child tested for Down, Edwards' and Patau syndrome. The combined test has been used for many years to determine this. This combined test consists of a blood test given to the pregnant woman and an ultrasound scan of the unborn child. Since 2017, pregnant women can also choose another blood test: the non-invasive prenatal test (NIPT); this is upon the condition that the women participate in a study on this test (TRIDENT studies). The NIPT detects more children with Down, Edwards' or Patau syndrome and the result is more accurate than in the combined test. Pregnant women can have a NIPT from week 11 of their pregnancy.

The current studies into NIPT will end in 2023. RIVM's so-called 'feasibility study' shows that it is possible to introduce NIPT into the National Screening Programme in 2023. There is sufficient support for this from the professional groups and other involved parties. It appears unfeasible to continue to offer the combined test alongside NIPT.

Introducing NIPT is complicated but feasible. The introduction has consequences for all processes in the programme, from communication- and information materials to ICT. In addition, the laboratories that carry out NIPT, the laboratory products and the locations where blood is taken must also be selected in a fair manner. Such a tender takes a lot of time. The ongoing NIPT studies must be phased out in the coming years, just like the combined test.

The RIVM has carried out the feasibility study upon the request of the Ministry of Health, Welfare and Sport. These results will assist the Minister in deciding whether NIPT will be introduced into the National Screening Programme.

Keywords: TRIDENT 2-study, Down syndrome, Edwards' syndrome, Patau's syndrome, NIPT, combined test, Health Council of the Netherlands

Inhoudsopgave

Samenvatting — 10

1 Inleiding — 14

- 1.1 De opdracht voor een uitvoeringstoets — 14
- 1.2 De huidige screening op down-, edwards- en patausyndroom — 15
- 1.3 Het advies van de Gezondheidsraad — 16
- 1.4 De reactie van de minister en staatssecretaris van VWS — 17
- 1.5 Uitgangspunten van de uitvoeringstoets — 18
- 1.6 Leeswijzer — 19

2 Vooronderzoek en draagvlak 20

- 2.1 Resultaten van eerste jaar TRIDENT-2 studie 20
- 2.2 Ervaringen met de NIPT 22
- 2.3 Draagvlak voor implementatie van de NIPT 23

3 Primair proces — 26

- 3.1 Huidig primair proces screening op down-, edwards- en patausyndroom — 27
 - 3.1.1 Counseling — 29
 - 3.1.2 Screening — 29
 - 3.1.3 Communiceren uitslag en vervolgonderzoek — 30
 - 3.1.4 Diagnostiek en opties — 31
 - 3.1.5 Landelijke database: Peridos — 31
- 3.2 Aandachtspunten primair proces in verband met opname NIPT — 32
 - 3.2.1 Betaling door zwangere vrouw — 32
 - 3.2.2 Landelijke netwerk bloedafnamelocaties — 32
 - 3.2.3 Bestelling en bevoorrading van de bloedafnamelocaties — 32
 - 3.2.4 NIPT set en bloedafname — 32
 - 3.2.5 Verzending — 33
 - 3.2.6 TRIDENT-1 studie — 33

4 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden — 34

- 4.1 Taken en verantwoordelijkheden prenatale screening — 35
- 4.2 Verdeling taken en verantwoordelijkheden op hoofdlijnen NIPT — 40

5 Communicatie en voorlichting — 44

- 5.1 Doelgroepen en uitgangspunten — 44
- 5.2 Voorlichtings- en communicatiemiddelen primaire doelgroep — 45
 - 5.2.1 Voorlichting — 45
 - 5.2.2 Geïnformeerde keuze en toestemming — 47
 - 5.2.3 Communiceren van de uitslag van de screening — 48
- 5.3 Voorlichtings- en communicatiemiddelen voor professionals — 49

6 Kwaliteitsbeleid — 50

- 6.1 Kwaliteitsinstrumenten — 51
 - 6.1.1 Wet- en regelgeving — 51
 - 6.1.2 Contracten, draaiboek en richtlijnen — 53
- 6.2 Kwaliteitseisen — 54
 - 6.2.1 Kwaliteitseisen prenataal screeningsprogramma — 54
- 6.3 Kwaliteitsborging — 55

6.3.1	Kwaliteitsborging prenataal screeningsprogramma — 55
6.3.2	Referentiefunctie — 56
6.4	Deskundigheidsbevordering — 57
7	Informatiehuishouding — 60
7.1	Uitgangspunten — 61
7.1.1	Algemene principes — 61
7.1.2	Principes bij deze uitvoeringstoets — 61
7.2	Afbakening — 62
7.3	Randvoorwaarden — 62
7.4	Peridos — 63
7.4.1	Rol van informatiehouding in het primaire proces — 65
7.4.2	Rol van informatiehuishouding buiten het primaire proces — 66
7.5	Gewenste situatie — 66
7.5.1	Rol van informatiehouding in het primaire proces — 68
7.5.2	Rol van informatiehuishouding buiten het primaire proces — 69
7.5.3	TRIDENT-1 studie — 69
7.6	Optimalisaties in de informatiehuishouding — 69
7.6.1	Cliëntportaal Peridos — 69
7.6.2	Proces eigen betaling zwangere vrouw — 69
7.6.3	Digitalisering bloedafnamelocatie — 70
7.6.4	Uitslagbrief digitaal van Peridos naar VIS — 71
7.6.5	Rol Finance module in kwaliteitsborging — 71
7.6.6	Herijking rollen en rechten — 71
7.6.7	Uitkomstgegevens in Peridos — 72
7.6.8	Workflow zwangeren zonder BSN — 72
8	Monitoring en evaluatie — 74
8.1	Huidige situatie — 75
8.2	Gewenste situatie — 76
9	Aanbestedingen NIPT — 80
9.1	Uitgangspunten bij het uitvoeren van de aanbestedingen — 80
9.2	Aan te besteden diensten en producten — 81
9.3	Proces van aanbesteden NIPT — 81
10	Kosten en financiering — 84
10.1	Aannames en kosten — 84
10.2	Financiering — 85
10.2.1	Subsidieregeling — 85
10.2.2	Betalingsstromen — 85
11	Combinatietest — 88
11.1	De combinatietest in de huidige situatie — 88
11.2	Toekomstige situatie — 89
11.2.1	Gevolg van dalende trend combinatietest — 90
12	Implementatie — 92
12.1	Besluit tot invoering — 92
12.2	Tijdpad — 92
12.3	Vorbereiding van de invoering — 94
12.3.1	Herinrichten van primair proces — 94
12.3.2	Herinrichten organisatie en uitvoering — 95
12.3.3	Herinrichten communicatie en voorlichting — 95

- 12.3.4 Herinrichten kwaliteitsbeleid — 95
- 12.3.5 Herinrichten informatiehuishouding — 96
- 12.3.6 Herinrichten monitoring en evaluatie — 96
- 12.3.7 Het doen van aanbestedingen — 96
- 12.3.8 Herijken uitvoeringskosten en financiering programma — 97
- 12.3.9 Risico's tijdens de implementatiefase — 97
- 12.3.10 Kosten voorbereiding implementatie — 98

13 Kernpunten en advies — 100

- 13.1 Inleiding — 100
- 13.2 Vooronderzoek — 100
- 13.3 Planning implementatie — 100
- 13.4 Complexiteit invoering — 101
- 13.5 Inrichting screening — 101
- 13.6 Implementatie — 102
- 13.7 Advies — 102

14 Literatuur — 104

15 Begrippenlijst — 106

16 Afkortingen — 110

Bijlage 1 Reactie minister VWS op advies GR — 112

Bijlage 2. Partijen betrokken bij de uitvoeringstoets NIPT — 122

Bijlage 3. Reacties betrokken partijen — 123

Bijlage 4. Uitgangspunten aanbestedingen — 132

Bijlage 5. Procesbeschrijving 'Eigen betaling door zwangere vrouw' — 134

Bijlage 6. Procesbeschrijving 'digitalisering bloedafnamelocatie' — 136

Bijlage 7. Procesbeschrijving 'zwangeren zonder BSN' — 138

Bijlage 8. Dataset 'Uitslag NIPT' — 140

Samenvatting

De Gezondheidsraad (GR) heeft geadviseerd de niet-invasieve prenatale test (NIPT) vanaf 10 weken zwangerschap aan te bieden voor de screening op down-, edwards- en patausyndroom in plaats van de combinatietest (Gezondheidsraad 2016).

Het doel van prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) is om zwangeren die dat wensen tijdig te informeren over de eventuele aanwezigheid van één of meer aandoeningen bij het ongeboren kind, zodat zij een keuze kunnen maken uit verschillende (handelings)opties.

In opdracht van het ministerie van VWS heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) – Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) een uitvoeringstoets verricht. De uitvoeringstoets geeft duidelijkheid over de haalbaarheid en randvoorwaarden van de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. Bovendien wordt met deze toets inzicht gegeven in hoeverre het wenselijk is in de toekomst de combinatietest beschikbaar te blijven stellen naast de NIPT. Mede op basis van de uitvoeringstoets neemt de minister van VWS een besluit over de implementatie van de NIPT. Deze uitvoeringstoets laat zien dat implementatie van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma mogelijk is. Onder de betrokken partijen is voldoende draagvlak voor deze implementatie.

Vooronderzoek

Sinds 1 april 2014 kunnen vrouwen die een verhoogde kans hebben op een kind met down-, edwards- of patausyndroom (blijkend uit de combinatietest of uit een medische indicatie), als alternatief voor invasief onderzoek kiezen voor de NIPT (TRIDENT-1 studie). In 2017 is de NIPT ook beschikbaar gekomen in onderzoekssetting voor zwangere vrouwen zonder verhoogd risico (TRIDENT-2 studie).

Het doel van deze onderzoeken is om na te gaan hoe de NIPT het beste in Nederland ingevoerd kan worden. Welke keuzes maken zwangeren? Welke informatie hebben zwangeren en hun partners nodig? Hoe verloopt de introductie van de NIPT? Deze studies bepalen mede de uitvoering en inrichting van prenatale screening in de toekomst.

Het eerste jaar van de TRIDENT-2 studie laat zien dat als een zwangere kiest voor prenatale screening zij vaker kiest voor de NIPT (42%) dan voor de combinatietest (4%) (van der Meij, Siermans et al. 2019). De resultaten van de TRIDENT-studies laten zien dat de NIPT nauwkeuriger test dan van te voren werd verwacht. De grote meerderheid van de zwangeren die kiest voor NIPT (TRIDENT-2) wil ook andere bevindingen dan down-, edwards-, en patausyndroom horen.

Tijdpad

Bij een eventueel positieve besluitvorming door het ministerie van VWS in het derde kwartaal van 2020, loopt de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma tot april 2023. Uiterlijk april 2023 moeten de TRIDENT-studies volledig afgebouwd zijn. De NIPT is dan niet

meer beschikbaar in onderzoeksverband. Ook is de combinatietest dan mogelijk niet meer beschikbaar.

Tijdens de implementatie worden alle processen voor de invoering in het reguliere screeningsprogramma ingericht, inclusief aanpassingen van de informatiehuishouding, alle benodigde materialen, deskundigheidsbevordering et cetera. Het doen van aanbestedingen (o.a. screeningslaboratoria, laboratoriumproducten en bloedafnamelocaties) is hier onderdeel van. Ook moet een plan gemaakt worden hoe de TRIDENT-1 en TRIDENT-2 studies af te bouwen en over te gaan op het reguliere screeningsprogramma. Ook moet een plan worden gemaakt om de combinatietest af te bouwen.

Randvoorwaarden en aandachtspunten

Een eventueel positief besluit voor de implementatie van de NIPT heeft voor bijna alle betrokken organisaties bij de screening op down-, edwards- en patau syndroom extra werkzaamheden tot gevolg.

Noodzakelijke aanpassingen in het primaire proces zijn aan de orde bij de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. Rekening moet worden gehouden met wettelijke termijnen bij de uitvoering van de aanbestedingen. Bijna alle communicatie- en voorlichtingsmiddelen moeten aangepast worden. Het huidige kwaliteitsbeleid moet worden aangepast (o.a. kwaliteitseisen en werkwijzen) en een referentie functie moet worden vormgegeven. Nu al wordt de combinatietest in de praktijk steeds minder vaak uitgevoerd, omdat de NIPT betere resultaten geeft. Het in de toekomst blijven aanbieden van de combinatietest is niet reëel. De combinatietest zou daarom als screeningsmethode moeten worden afgebouwd. Bestaande scholingen moeten worden aangepast en een nieuw plan van aanpak deskundigheidsbevordering zal worden ontwikkeld.

De invoering van de NIPT als onderdeel van het reguliere screeningsaanbod heeft consequenties voor de informatiehuishouding, ook al lijkt de overgang van het aanbod van de NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en -2) op het eerste gezicht niet groot. De noodzakelijke aanpassingen gelden onder andere voor: 1) het inrichten van een systeem voor de eigen betaling door zwangere vrouwen, 2) het digitaliseren van het registratieproces bij de bloedafnamelocaties, zodat de hele keten digitaal te volgen is, 3) het inrichten van een workflow voor zwangeren zonder BSN, 4) Softwareontwikkeling van de informatiesystemen 5) de uitvoering van GegevensBeschermingsEffectBeoordeling en 6) het opstellen/aanpassen van verwerkersovereenkomsten.

Om de effectiviteit van het screeningsprogramma te meten, is de informatie die verzameld en geregistreerd wordt cruciaal. Het is noodzakelijk om de gegevens over follow-up te verbeteren: voor een groot deel van de zwangeren die deelnemen aan prenatale screening zijn de gegevens over follow-up onvolledig of ontbreken geheel. Monitoring en evaluatie van nevenbevindingen verdienen extra aandacht.

Er is sprake van veel randvoorwaarden en aandachtspunten. De eerder genoemde doorlooptijd en de planning worden hierdoor in hoge mate beïnvloed. Om zwangeren vanaf april 2023 de keuze te blijven geven voor prenatale screening met de NIPT, is een besluit door de minister over de implementatie in het reguliere screeningsprogramma uiterlijk september 2020 nodig.

Risico's

De eventuele overgang van NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar het reguliere screeningsprogramma is een omvangrijk project.

Risico's tijdens de implementatiefase zijn onder andere: onvoldoende beschikbaarheid en capaciteit van betrokken partijen en vertraging rondom de aanbesteding door onvoorzien, juridische processen. De implementatie betreft voor een groot deel partijen die ook intensief betrokken zijn bij het reguliere programma en andere innovaties binnen het programma. Medewerking van alle partijen is van groot belang voor een tijdige invoering van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. Vanaf april 2023 stopt de NIPT in onderzoekssetting. Zonder of door late besluitvorming over de implementatie van de NIPT bestaat de kans dat er vanaf april 2023 geen screeningsaanbod op down-, edwards-, en patausyndroom beschikbaar is voor zwangere vrouwen die dat wensen. Terugvallen op de combinatietest is geen reële optie, omdat deze ondertussen bijna is afgebouwd. De NIPT presteert beter dan de combinatietest. Kwaliteitsborging van de combinatietest wordt door de lage aantallen steeds meer beperkt. Mede daarom is ook tijdige besluitvorming door het ministerie van VWS van groot belang.

Er zijn veel ontwikkelingen binnen de Nederlandse geboortezorg en binnen de prenatale screening in het bijzonder. Naar verwachting wordt het eerste trimester Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) geïmplementeerd in dezelfde periode als de voorbereidingen voor de eventuele NIPT implementatie in het reguliere screeningsprogramma. Belangrijk bij de implementatie van de NIPT is hoe de NIPT zich verhoudt tot het eerste trimester SEO, de Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE) en de termijnecho. Hierbij zijn de ervaringen van zwangere vrouwen met de vele ontwikkelingen aan het begin van de zwangerschap ook van groot belang. Dit is een punt van aandacht binnen alle ontwikkelingen.

Kosten

De eenmalige geschatte kosten tijdens de implementatiefase bedragen circa € 8,6 mln. over een periode van 3 jaar. Op basis van aannames zullen de kosten in 2023 naar verwachting € 31,1 mln. (€ 425 x 73.087 vrouwen) bedragen, en toenemen tot € 32,7 mln. in 2027 (prijspeil 2019). De toename is te verklaren door het hogere aantal geboortes dat verwacht wordt in 2027.

1 Inleiding

Het doel van prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) is om zwangeren die dat wensen tijdig te informeren over de eventuele aanwezigheid van één of meer aandoeningen bij het ongeboren kind, zodat zij een keuze kunnen maken uit verschillende (handelings)opties. De zwangere vrouw kan kiezen voor twee verschillende vormen van screening:

1. Op down-, edwards- en patausyndroom d.m.v. de combinatietest of de NIPT (in onderzoekssetting).
2. Op structurele afwijkingen d.m.v. een structureel echoscopisch onderzoek (SEO) ofwel 20 wekenecho.

In Nederland wordt jaarlijks ongeveer 88,5% van de 174.000 zwangere vrouwen gecounseld over het prenatale screeningsprogramma op down-, edwards- en patausyndroom en het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) (IQHealthcare 2020). Dit rapport gaat alleen over de prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom. Gemiddeld besluit 46,3% van de gecounselde vrouwen deel te nemen aan de screening op down-, edwards- en patausyndroom (IQHealthcare 2020).

De prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom is een bevolkingsonderzoek volgens de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO) en in die zin vergunningplichtig. Vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is verboden zonder de vergunning van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

De Gezondheidsraad heeft advies uitgebracht om de NIPT vanaf 10 weken zwangerschap aan te bieden voor de screening op down-, edwards- en patausyndroom in plaats van de combinatietest. Op 23 november 2018 verscheen het standpunt van de minister en staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) op het gezondheidsraadadvies prenatale screening, waaronder de NIPT. De minister heeft vervolgens het RIVM opdracht gegeven voor het doen van een uitvoeringstoets.

In paragraaf 1.1 wordt deze opdracht voor het doen van een uitvoeringstoets toegelicht. De achtergrond van de huidige prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom wordt kort besproken in paragraaf 1.2. In paragraaf 1.3 wordt het advies van de Gezondheidsraad over de implementatie van de NIPT samengevat. In paragraaf 1.4 is de reactie van de minister en staatssecretaris van VWS op dit advies beschreven. Vervolgens wordt de aanpak van de uitvoeringstoets weergegeven in paragraaf 1.5. Tot slot wordt in paragraaf 1.6 een leeswijzer bij het voorliggende rapport gegeven.

1.1 De opdracht voor een uitvoeringstoets

De minister heeft het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM (RIVM-CvB) in januari 2019 opdracht gegeven om zorg te dragen voor een uitvoeringstoets. Bij de uitvoeringstoets dient de brief aan de Tweede Kamer van 23 november 2018 'Beleidsreactie op

Gezondheidsraadadvies prenatale screening' als leidraad te worden gehanteerd. De uitvoeringstoets moet duidelijkheid geven over de haalbaarheid en randvoorwaarden van de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma en onder andere uitwijzen in hoeverre het wenselijk is om in de toekomst de combinatietest beschikbaar te blijven stellen naast de NIPT. De minister voorziet een doorlooptijd van de uitvoeringstoets van anderhalf jaar. Mede op basis van deze uitvoeringstoets neemt de minister van VWS een besluit over de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma.

1.2 De huidige screening op down-, edwards- en patausyndroom

De combinatietest

In het huidige reguliere programma kunnen zwangere vrouwen die de screening op down-, edwards- en patausyndroom overwegen de combinatietest laten doen.

BOX 1: de combinatietest

De combinatietest is een niet-invasieve screeningsmethode om de kans te bepalen op de drie chromosomale afwijkingen. De kansberekeningstest is gebaseerd op een combinatie van twee onderzoeken en de maternale leeftijd;

1. Een bloedonderzoek bij de zwangere in de periode van week 9+0 t/m week 14+1 van de zwangerschap. Het laboratorium meet de serumconcentratie van twee specifieke door de placenta uitgescheiden eiwitten, te weten pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) en de vrije β -subunit van humaan choriongonadotropine (f β -hCG).
2. Een nekplooiemeting (NT) via een echo bij het kind bij een CRL (Crown Rump Length) van 45-84 mm (doorgaans passend bij een zwangerschapsduur van week 11+2 t/m week 14+1). De CRL is leidend.

Deze gegevens bepalen of er een verhoogde kans is op een kind met down-, edwards- of patausyndroom. Bij een verhoogde kansuitslag kan de zwangere vrouw kiezen voor geen vervolgonderzoek, een invasieve prenatale test (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) binnen het huidige reguliere programma of voor de NIPT (TRIDENT-1).

De NIPT in onderzoekssetting

Vanaf 2014 loopt er in het screeningsprogramma op down-, edwards- en patausyndroom een wetenschappelijke studie (TRIDENT-1) waarbij vrouwen die een verhoogde kans hebben op een kind met down-, edwards- of patausyndroom (blijkend uit de combinatietest of uit een medische indicatie), als alternatief voor invasief onderzoek kunnen kiezen voor de NIPT.

Vanaf april 2017 is een tweede wetenschappelijke studie gestart waarbij de NIPT als eerste screeningstest wordt aangeboden naast de combinatietest (TRIDENT-2) voor zwangere vrouwen zonder verhoogd risico.

BOX 2: de NIPT

De NIPT is eveneens een niet-invasieve screeningsmethode. De NIPT is een bloedtest waarbij placentair DNA in het bloed van de zwangere vrouw wordt onderzocht op chromosoomafwijkingen. De bloedtest vindt binnen TRIDENT-1 plaats na een verhoogde kansuitslag bij de combinatietest of vanwege andere medische redenen. Binnen TRIDENT-2 wordt de bloedtest uitgevoerd vanaf 11 weken zwangerschap. Als de uitslag van de NIPT afwijkend is, kan de zwangere vrouw kiezen voor geen vervolgonderzoek of voor een invasieve prenatale test (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) om zekerheid te krijgen.

De TRIDENT-studies hebben als doel om na te gaan hoe NIPT het beste in Nederland ingevoerd kan worden. De onderzoeken worden uitgevoerd door een onderzoeksconsortium dat daarvoor een WBO-vergunning heeft gekregen. Dit vindt plaats binnen de bestaande structuur van het screeningsprogramma waarover het RIVM-CvB de regie voert. Zwangere vrouwen kunnen in Nederland alleen kiezen voor de NIPT als zij aan één van deze twee studies meedoen. Afhankelijk van de indicatie is dit de TRIDENT-1 studie of de TRIDENT-2 studie.

In vergelijking met de combinatietest presteert de NIPT beter. NIPT spoort downsyndroom vrijwel altijd op en geeft veel minder vaak ten onterechte aan dat een foetus mogelijk aangedaan is. Ook voor edwards- en patausyndroom presteert NIPT beter dan de combinatietest. De betere prestaties van NIPT maken dat er minder vaak invasief vervolgonderzoek nodig is.

BOX 3: nevenbevindingen bij de NIPT

Bij de NIPT kunnen ook andere afwijkingen gevonden worden naast down-, edwards- en patausyndroom, dat zijn de zogenaamde nevenbevindingen. Een zwangere die voor NIPT kiest moet vervolgens een keuze maken of ze de eventuele nevenbevindingen wel of niet wil weten. De NIPT toont alleen grote chromosoomafwijkingen aan, zoals een chromosoom te veel, een groot deel van een chromosoom dat ontbreekt (deletie) en een verdubbeling van een groot deel van een chromosoom (duplicatie). Deze afwijkingen kunnen voorkomen bij het ongeboren kind, in de placenta en in zeldzame gevallen bij de zwangere vrouw zelf. Een zwangere die voor NIPT kiest moet vervolgens een keuze maken of ze de nevenbevindingen wel of niet wil weten.

Van de gecounselde vrouwen nam in 2018 ongeveer 43,9% deel aan de NIPT (TRIDENT-2) en 2,5% deel aan de combinatietest (IQHealthcare 2020). Uit de eerste onderzoeksresultaten blijkt dat ongeveer 78% van de zwangere vrouwen die kiezen voor de NIPT ook kiezen om de nevenbevindingen te horen te krijgen (van der Meij, Sijstermans et al. 2019).

1.3 Het advies van de Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad heeft in het advies 'Prenatale screening' van 2016 de argumenten voor en tegen het invoeren van de NIPT beschreven. De Gezondheidsraad vindt de voordelen van het invoeren van NIPT voor screening op chromosomale afwijkingen zwaarder wegen dan de nadelen.

Argumenten voor invoering van de NIPT

Het belangrijkste argument voor het aanbieden van NIPT als eerste screeningstest voor down-, edwards- en patausyndroom in plaats van de combinatietest zijn volgens de Gezondheidsraad de betere testkarakteristieken. De NIPT is sensitiever en specifiek voor het ontdekken van downsyndroom en specifiek voor het ontdekken van edwards- en patausyndroom. Dat wil zeggen dat er minder zwangere vrouwen onterecht worden doorgestuurd voor vervolgonderzoek.

Daarnaast kan de NIPT, in tegenstelling tot de combinatietest, ook na 14 weken zwangerschap gedaan worden en is de uitslag (afwijkend/niet-afwijkend) makkelijker te begrijpen dan die van de combinatietest, waarbij een kansuitslag geldt. In het advies wordt ook benoemd dat de NIPT in de toekomst gebruikt kan worden om een breder scala aan genetische afwijkingen te detecteren.

Argumenten tegen invoering van de NIPT

De belangrijkste argumenten tegen de invoering van de NIPT als eerste screeningstest in het Gezondheidsraadadvies zijn: de prijs van de NIPT, welke op dit moment hoger is dan die van de combinatietest en de mogelijke daling van het aantal ernstige structurele afwijkingen dat in het eerste trimester (bij toeval) ontdekt wordt doordat de combinatietest (met bijbehorende echo) vervangen wordt. Daarnaast merkt de Gezondheidsraad op dat de NIPT bij sommige vrouwen niet werkt en dat er in het maatschappelijke debat gesproken wordt over minder acceptatie voor mensen met downsyndroom wanneer de prenatale screening laagdrempeliger zou worden door de NIPT.

Het advies

De Gezondheidsraad is er voorstander van om NIPT vanaf 10 weken zwangerschap aan te bieden voor de screening op down-, edwards- en patausyndroom in plaats van de combinatietest. De Gezondheidsraad spreekt zich gezien de snelheid van de technologische ontwikkelingen niet uit over wie NIPT zou moeten uitvoeren en welke soort NIPT precies gebruikt moet worden. Om NIPT in het programma voor bevolkingsonderzoek op te nemen is een WBO-vergunning nodig. Bij de advisering over de vergunningaanvraag kan de kwaliteit van de test beoordeeld worden en geadviseerd worden over kwaliteitsbewaking van de screening met NIPT.

1.4 De reactie van de minister en staatssecretaris van VWS

Op 23 november 2018 verscheen het standpunt van de minister en staatssecretaris op het advies van de Gezondheidsraad in een brief aan de Tweede Kamer. Conform dat advies geven zij aan te willen laten onderzoeken of de NIPT landelijk ingevoerd kan worden als eerste screeningstest (bijlage 1). Dit heeft tot doel de kwaliteit van de aangeboden screening op down-, edwards- en patausyndroom te vergroten, niet om te zorgen dat er meer wordt gescreend. De minister heeft het RIVM-CvB de opdracht gegeven om met een uitvoeringstoets de haalbaarheid van implementatie van de NIPT in het huidige screeningsprogramma in kaart te brengen en de continuïteit te waarborgen.

Voortbestaan van de combinatietest

De mogelijkheid om de combinatietest te doen blijft voorlopig bestaan voor vrouwen die dat willen. De uitvoeringstoets zal onder andere moeten uitwijzen in hoeverre het wenselijk is om in de toekomst de combinatietest beschikbaar te blijven stellen naast de NIPT.

Nevenbevindingen

De screening is gericht op down-, edwards- en patausyndroom. In de lopende TRIDENT-studies hebben zwangere vrouwen ook de keuze om andere chromosoomafwijkingen, de zogenoemde nevenbevindingen, te horen te krijgen. Mede aan de hand van overige onderzoeksresultaten uit de TRIDENT-2 studie kan het rapporteren van nevenbevindingen worden geëvalueerd.

Toegankelijkheid en eigen betaling

In het huidige screeningsprogramma betalen zwangere vrouwen voor de combinatietest en voor de NIPT in onderzoekssetting ongeveer €175,-. Een subsidie dekt een deel van de kosten voor de NIPT zodat de kosten voor de zwangere vrouwen vergelijkbaar zijn met die voor de combinatietest. In het Regeerakkoord is opgenomen dat deze subsidie wordt voortgezet.

1.5 Uitgangspunten van de uitvoeringstoets

In januari 2019 is het RIVM-CvB gestart met de uitvoeringstoets. Voor het RIVM-CvB zijn de volgende uitgangspunten van belang:

- Tijdens de uitvoeringstoets wordt onderzocht welke onderdelen bij de overgang van de NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar de NIPT in het reguliere screeningsprogramma opnieuw ingericht, afgebouwd en/of aanbesteed moeten worden bij een eventueel positief besluit van de minister van VWS. En hoe dit vorm gegeven kan worden.
- In de uitvoeringstoets zal onderzocht worden in hoeverre het wenselijk is om in de toekomst de combinatietest beschikbaar te blijven stellen naast de NIPT.
- Het is belangrijk dat de uitvoeringstoets binnen de geplande 1,5 jaar afgerond wordt. De TRIDENT-2 studie liep in eerste instantie tot 1 april 2020, en is intussen verlengd tot 1 april 2023. Daarna is de NIPT in principe niet meer beschikbaar in onderzoekssetting. Voor de continuïteit van het screeningsaanbod moet de uitvoeringstoets, het advies van de Gezondheidsraad, de beslissing van de minister mede op basis van de uitvoeringstoets én de eventuele implementatie van de NIPT (doorlooptijd 2,5 jaar) afgerond zijn voor 1 april 2023.
- Betrokkenheid van alle relevante beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties en uitvoeringsorganisaties is van groot belang voor deze uitvoeringstoets. Deze partijen zijn betrokken via de bestaande Programmacommissie, werkgroepen en het tijdelijk instellen van projectgroepen. In bijlage 2 is een overzicht opgenomen van partijen die zijn betrokken bij het opstellen van de uitvoeringstoets. Op basis van de uitgangspunten, input van betrokken partijen en met behulp van de verzamelde informatie is deze uitvoeringstoets tot stand gekomen.

- Er zijn veel ontwikkelingen binnen de Nederlandse geboortezorg en binnen de prenatale screening in het bijzonder. Naar verwachting wordt het eerste trimester Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) geïmplementeerd in dezelfde periode als de voorbereidingen voor de eventuele NIPT implementatie in het reguliere screeningsprogramma. Belangrijk aandachtspunt is de belasting van de betrokken veldpartijen en zwangere vrouwen.

1.6 Leeswijzer

In dit rapport zijn de resultaten van de uitvoeringstoets beschreven. In hoofdstuk 2 zijn tussentijdse resultaten van de TRIDENT-2 studie beschreven. De hoofdstukken 3 tot en met 8 bevatten de uitgangspunten van het huidige programma en welke veranderingen nodig zijn om de gewenste uitbreiding in te voeren voor de diverse onderscheiden domeinen. Het domein aanbestedingen wordt beschreven in hoofdstuk 9. Gevolgd door de kosten en financiering van de NIPT in hoofdstuk 10. In hoofdstuk 11 wordt ingegaan op de vraag in hoeverre het wenselijk is om in de toekomst de combinatietest beschikbaar te blijven stellen naast de NIPT.

In hoofdstuk 12 staat het domein implementatie beschreven en in hoofdstuk 13 staan de kernpunten van de uitvoeringstoets en het advies ten aanzien van de invoering van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma beschreven.

Wanneer in de lopende tekst beschreven staat: 'de overgang van de NIPT', 'implementatie van de NIPT', 'NIPT in regulier screeningsaanbod' geldt dat dit alleen van toepassing is bij een eventueel positief besluit door het ministerie van VWS.

2 Vooronderzoek en draagvlak

Sinds 1 april 2014 kunnen zwangere vrouwen die een verhoogde kans hebben op een kind met down-, edwards- of patausyndroom blijkend uit de combinatietest of uit een medische indicatie (bijvoorbeeld een eerder kind met een trisomie), naast een invasieve (vervolg)test (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) ook kiezen voor de NIPT (TRIDENT-1 studie). Voor de meeste vrouwen betekent dit dat er geen invasieve test meer nodig is en zij het miskraamrisico kunnen vermijden. In 2017 is de NIPT ook beschikbaar gekomen in onderzoekssetting voor zwangere vrouwen zonder verhoogd risico (TRIDENT-2 studie). Dat betekent dat alle zwangere vrouwen die prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom wensen, in plaats van de huidige combinatietest, kunnen kiezen voor de NIPT als eerste screeningstest (tenzij er een contra-indicatie is).

De studies lopen tot 1 april 2023 en worden uitgevoerd door een onderzoeksconsortium (NIPT Consortium). De acht academische centra hebben hiervoor een WBO-vergunning gekregen. De studies vinden plaats binnen de bestaande structuur van het screeningsprogramma waarover het RIVM-CvB de regie voert. Zwangere vrouwen kunnen in Nederland alleen kiezen voor de NIPT als zij aan een van deze twee studies meedoen.

Het doel van deze onderzoeken (TRIDENT-studies) is om na te gaan hoe NIPT het beste in Nederland ingevoerd kan worden. Welke keuzes maken zwangeren? Welke informatie hebben zwangeren en hun partners nodig? Hoe verloopt de introductie van NIPT? Deze studies bepalen mede de uitvoering en inrichting van prenatale screening in de toekomst.

Dit hoofdstuk beschrijft in hoofdlijnen de resultaten van het eerste jaar van de TRIDENT-2 studie; de implementatieaspecten van NIPT als eerste screeningstest, inclusief de aard en frequentie en gevolgen van nevenbevindingen voor de vrouwen die kiezen voor de NIPT (paragraaf 2.1) en de ervaringen van zwangeren (paragraaf 2.2). In de laatste paragraaf volgt een toelichting over het draagvlak voor opname van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma en de uitvoeringstoets (paragraaf 2.3).

2.1 Resultaten van eerste jaar TRIDENT-2 studie

Deelname prenatale screening

In het eerste jaar van de TRIDENT-2 studie hebben ongeveer 73.000 zwangeren de NIPT laten doen (42%) (van der Meij, Sijm et al. 2019).

Resultaten uit de TRIDENT-2 studie laten zien dat als een zwangere kiest voor prenatale screening zij vaker kiest voor de NIPT (42%) dan voor de combinatietest (4%) (van der Meij, Sijm et al. 2019). De deelname prenatale screening komt daarmee op 46%. Vóór de introductie van de NIPT koos 34% van de zwangeren voor screening met de combinatietest (IQHealthcare 2017). Daarnaast liet een

onbekend aantal zwangeren de NIPT in het buitenland doen. Hierdoor lag het daadwerkelijke percentage zwangeren dat in 2016 koos voor prenatale screening hoger.

Testkarakteristieken NIPT in een algemene risicopopulatie

In ongeveer 0,3% van de zwangerschappen waarbij de NIPT (TRIDENT-2) wordt gedaan, worden er aanwijzingen gevonden dat het ongeboren kind downsyndroom heeft. Voor edwards- en patausyndroom is dat ieder minder dan 0,1% (van der Meij, Siermans et al. 2019). Dit komt overeen met wat vooraf was geschat op basis van internationale studies.

Na een verhoogde kans bij de combinatietest is bij gemiddeld 5% echt sprake van down-, edwards- of patausyndroom bij het ongeboren kind (de positief voorspellende waarde). Op basis van internationale studies was de verwachting dat na een afwijkende NIPT dit 75% zou zijn voor downsyndroom (Taylor-Phillips, Freeman et al. 2016). In het eerste jaar van de TRIDENT-2 studie blijkt dat dit percentage veel hoger ligt voor zowel down-, edwards- en patausyndroom, respectievelijk 96%, 98% en 53% (van der Meij, Siermans et al. 2019). De NIPT heeft een hogere positief voorspellende waarde dan vooraf verwacht.

Doordat in vergelijking met de combinatietest de positieve (afwijkende) uitslag van de NIPT vaker klopt, worden veel minder zwangeren ten onrechte doorgestuurd voor vervolgonderzoek.

Nevenbevindingen

Bij de NIPT kunnen ook andere chromosomale afwijkingen gevonden worden naast down-, edwards- en patausyndroom, dat zijn de zogenaamde nevenbevindingen. Er zijn drie groepen van nevenbevindingen:

Groep 1: chromosoomafwijkingen bij de foetus die anders zijn dan down-, edwards- of patausyndroom, respectievelijk trisomie 21, 18 of 13.

Groep 2: chromosoomafwijkingen in de placenta en niet in de foetus. In dat geval zal de NIPT een afwijking aantonen terwijl de foetus chromosomaal geen afwijking heeft.

Groep 3: (heel zeldzaam) chromosoomafwijkingen bij de zwangere zelf.

Een zwangere die voor NIPT kiest moet een keuze maken of ze de eventuele nevenbevindingen wel of niet wil weten. In het eerste jaar TRIDENT-2 koos ongeveer 78% ervoor om nevenbevindingen te willen weten (van der Meij, Siermans et al. 2019). Als de zwangere de nevenbevindingen niet wil weten, wordt een analysefilter toegepast. Eventuele afwijkingen op andere chromosomen dan 21, 18 en 13 zijn hierdoor niet zichtbaar. Wel kunnen eventueel andere chromosomale afwijkingen dan een trisomie op deze drie chromosomen worden gevonden. In zeer zeldzame gevallen kan tijdens analyse van de NIPT de aanwezigheid van meerdere chromosoomafwijkingen, die kunnen passen bij een behandelbare ziekte bij de zwangere, zoals kanker gedetecteerd worden. In dit geval krijgt de zwangere de uitslag altijd te horen, in overeenstemming met het advies van de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2016).

Er zijn veel verschillende, zeldzame, chromosoomafwijkingen waardoor het niet mogelijk is om een overzichtelijke en complete lijst met nevenbevindingen te geven. De NIPT toont alleen grote chromosoomafwijkingen aan, zoals:

- 1) Een chromosoom te veel, bijvoorbeeld een trisomie 16
- 2) Een deletie: er ontbreekt een groot deel van een chromosoom
- 3) Een duplicatie: er is een verdubbeling van een groot deel van een chromosoom.

Aard, frequentie en klinische gevolgen nevenbevindingen

In de TRIDENT-2 studie wordt onder laagrisicozwangerschappen ook de aard, frequentie en klinische gevolgen van nevenbevindingen onderzocht. In het eerste jaar van TRIDENT-2 kreeg ongeveer 0,4% van de zwangeren die daarvoor kozen een aanwijzing voor een nevenbevinding gerapporteerd (n=207). Dit is ongeveer even vaak als een aanwijzing voor downsyndroom (van der Meij, Sijstermans et al. 2019). Om de klinische betekenis van een nevenbevinding te weten is vervolgonderzoek nodig. Na vervolgonderzoek wordt duidelijk of een chromosoomafwijking daadwerkelijk aanwezig is in de foetus, in de placenta of in de zwangere zelf. Tevens kunnen dan soms de klinische gevolgen voorspeld worden.

De helft van alle gevonden nevenbevindingen betrof een andere trisomie, waarvan na vervolgonderzoek een klein deel (6%) werd teruggevonden in de foetus (van der Meij, Sijstermans et al. 2019). Het merendeel van de nevenbevindingen was alleen aanwezig in de placenta. Afwijkingen in de placenta kunnen echter wel nadelige gevolgen hebben voor de zwangerschap (zoals groeivertraging en congenitale afwijkingen). De andere helft van alle gevonden nevenbevindingen betrof een structurele chromosoomafwijking (deletie of duplicatie) die in 32% van de gevallen bevestigd werd in de foetus (van der Meij, Sijstermans et al. 2019).

Ongeveer 1 op 6500 keer werd een aanwijzing voor een afwijking (zoals kanker) bij de zwangere zelf gevonden (van der Meij, Sijstermans et al. 2019). Uit follow-up van 10 casussen bleek er in zeven gevallen inderdaad sprake van kanker, in twee gevallen was een leiomyoma de oorzaak van het afwijkende beeld, en in één geval was er waarschijnlijk sprake van een afwijkend chromosoompatroon in de placenta (van der Meij, Sijstermans et al. 2019).

2.2 Ervaringen met de NIPT

Ervaringen van zwangeren

Door middel van vragenlijstonderzoek onder zwangere vrouwen, onder zwangere vrouwen met een nevenbevinding en door middel van interviews worden zwangeren gevraagd naar hun ervaringen met de NIPT. Deze onderzoeksresultaten zijn op dit moment (mei 2020) nog niet gepubliceerd, maar worden meegenomen bij de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma.

Ervaringen van counselors

Met het implementeren van de TRIDENT-2 studie is veel veranderd binnen de prenatale screening, onder andere voor counselors. Na de

start van de studie is onderzoek gedaan naar de meningen en ervaringen van counselors ten aanzien van het nieuwe screeningsaanbod. Deze onderzoeksresultaten zijn op dit moment (mei 2020) nog niet gepubliceerd, maar worden meegenomen bij de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma.

2.3 Draagvlak voor implementatie van de NIPT

Bij publiek, patiëntenorganisaties en professionals bestaat draagvlak voor opname van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. Op advies van de Programmacommissie zijn leden van de NIPT kerngroep en de Programmacommissie individueel geïnterviewd over de ervaringen met de invoering van TRIDENT-2 en de verwachtingen rondom de implementatie van de NIPT in het screeningsprogramma. Tijdens diverse vergaderingen van de Programmacommissie is de uitvoeringstoets NIPT besproken. Hieruit werd duidelijk dat partijen achter de invoering van de NIPT staan. Het draagvlak onder professionals blijkt ook uit de grote betrokkenheid en inzet die zij hebben getoond bij de invoering van de TRIDENT-2 studie. Uitingen in de media rondom TRIDENT-2 betroffen naast feitelijke informatie ook kritische geluiden, onder andere over de onzekerheid die gerapporteerde nevenbevindingen met zich mee kunnen brengen en de 'maakbare maatschappij'.

Het draagvlak bij zwangere vrouwen voor opname van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma is niet getoetst binnen de uitvoeringstoets, maar wel middels wetenschappelijk onderzoek uitgevraagd voorafgaand aan de invoering van de TRIDENT-studies (Verweij 2014, van Schendel 2016). Uit de resultaten van het eerste jaar van TRIDENT-2 blijkt dat zwangere vrouwen vaker kiezen voor de NIPT (42%) dan voor de combinatietest (4%) (van der Meij, Sidermans et al. 2019). Voor de introductie van de NIPT koos 34% van de zwangeren voor screening met de combinatietest (IQHealthcare 2017). Uit eerder onderzoek blijkt dat zwangeren een breder aanbod van testen voor ernstige aandoeningen (incl. NIPT) als wenselijk zien, omdat dit veel leed kan voorkomen (van Schendel, Dondorp et al. 2015). Zwangeren vinden het moeilijk om aan te geven op welke aandoeningen wel/niet getest zou mogen worden. Omdat de NIPT volgens de zwangeren bepaalde barrières wegneemt (geen kansuitslag zoals bij de combinatietest en verhoogd miskraamrisico vanwege vervolgonderzoek), zal dit mogelijk leiden tot meer deelname aan prenatale screening (van Schendel, Lachmeijer et al. 2014, Crombag, Martin et al. 2018). Ouders van een kind met downsyndroom maken zich zorgen over routinisering van de NIPT en de toename van deelname aan de screening. Zij vrezen dat dit mogelijk zal leiden tot afname van acceptatie en ondersteuning van kinderen met een beperking (van Schendel, Kater-Kuipers et al. 2017).

De resultaten benadrukken dat een vrije keuze alleen kan op basis van gebalanceerde informatie en evenwichtige niet-directieve counseling (Bakkeren, Kater - Kuipers et al. 2019).

De verwachting is dat opname van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma geen gevolgen zal hebben voor de deelname aan de screening en vooralsnog vergelijkbaar zal zijn als nu in de TRIDENT-2

studie. Er zijn echter veel ontwikkelingen binnen de prenatale screening, die mogelijk wel gevolgen hebben voor de deelname aan de NIPT, zoals de invoering van het eerste trimester Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO). Tevens zal de hoogte van de kosten voor de zwangeren mogelijk van invloed zijn op de deelnamegraad. Belangrijk bij de implementatie van de NIPT is hoe de NIPT zich verhoudt tot het eerste trimester SEO, de Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie (PSIE) en de termijnecho. Hierbij speelt counseling een belangrijke rol en zijn de ervaringen van zwangere vrouwen met de vele ontwikkelingen aan het begin van de zwangerschap ook van groot belang. Dit is een punt van aandacht binnen alle ontwikkelingen.

Het RIVM-CvB heeft partijen vertegenwoordigd in de landelijke Programmacommissie gevraagd om op de uitvoeringstoets te reageren. De formele schriftelijke reacties zijn gebundeld toegevoegd aan deze uitvoeringstoets (bijlage 3).

3 Primair proces

De activiteiten die nodig zijn voor het proces van counselen, screenen, communiceren van de uitslag en verwijzen, diagnostiek en (handelings)opties, worden het primaire proces genoemd. Dit hoofdstuk beschrijft het primaire proces in hoofdlijnen.

Conclusie

Er moeten diverse activiteiten in het primaire proces aangepast worden voor de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma.

Activiteiten zijn:

- De screeningslaboratoria en logistieke processen dienen opnieuw ingericht te worden: het opstellen van een plan van aanpak voor de aanschaf van apparatuur en het gebruik daarvan (zie ook hoofdstuk 9 Aanbestedingen NIPT). Inclusief de overgang van screening in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2 studies) naar screening in het reguliere programma.
- Een nieuw betaalsysteem voor zwangere vrouwen dient ingericht te worden. De voorgenomen ontwikkeling van een basis cliëntenportaal zal aangegrepen worden om ook andere diensten mee aan te bieden. Zie ook hoofdstuk 7 Informatiehuishouding.
- De bloedafnamelocaties dienen aanbesteed te worden. De in hoofdstuk 3 beschreven uitgangspunten worden hierbij gebruikt. Zie verder ook hoofdstuk 9 Aanbestedingen.
- Nieuwe aanbesteding NIPT bloedafnamesets. Voor opname van de NIPT in het reguliere screeningsaanbod moeten NIPT bloedafnamesets geselecteerd worden. De in hoofdstuk 3 beschreven uitgangspunten worden hierbij gebruikt. Zie ook hoofdstuk 9 Aanbestedingen NIPT.
- Het voorraadbeheer voor NIPT bloedafnamesets dient opnieuw ingericht te worden: voor de opname van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma zijn de bloedafnamelocaties zelf verantwoordelijk voor het voorraadbeheer van de NIPT bloedafnamesets.
- De vervoersdienst voor de NIPT bloedsamples van de bloedafnameorganisaties naar de laboratoria moet opnieuw geregeld worden. De in hoofdstuk 3 beschreven uitgangspunten worden hierbij gebruikt. Zie ook hoofdstuk 9 Aanbestedingen.

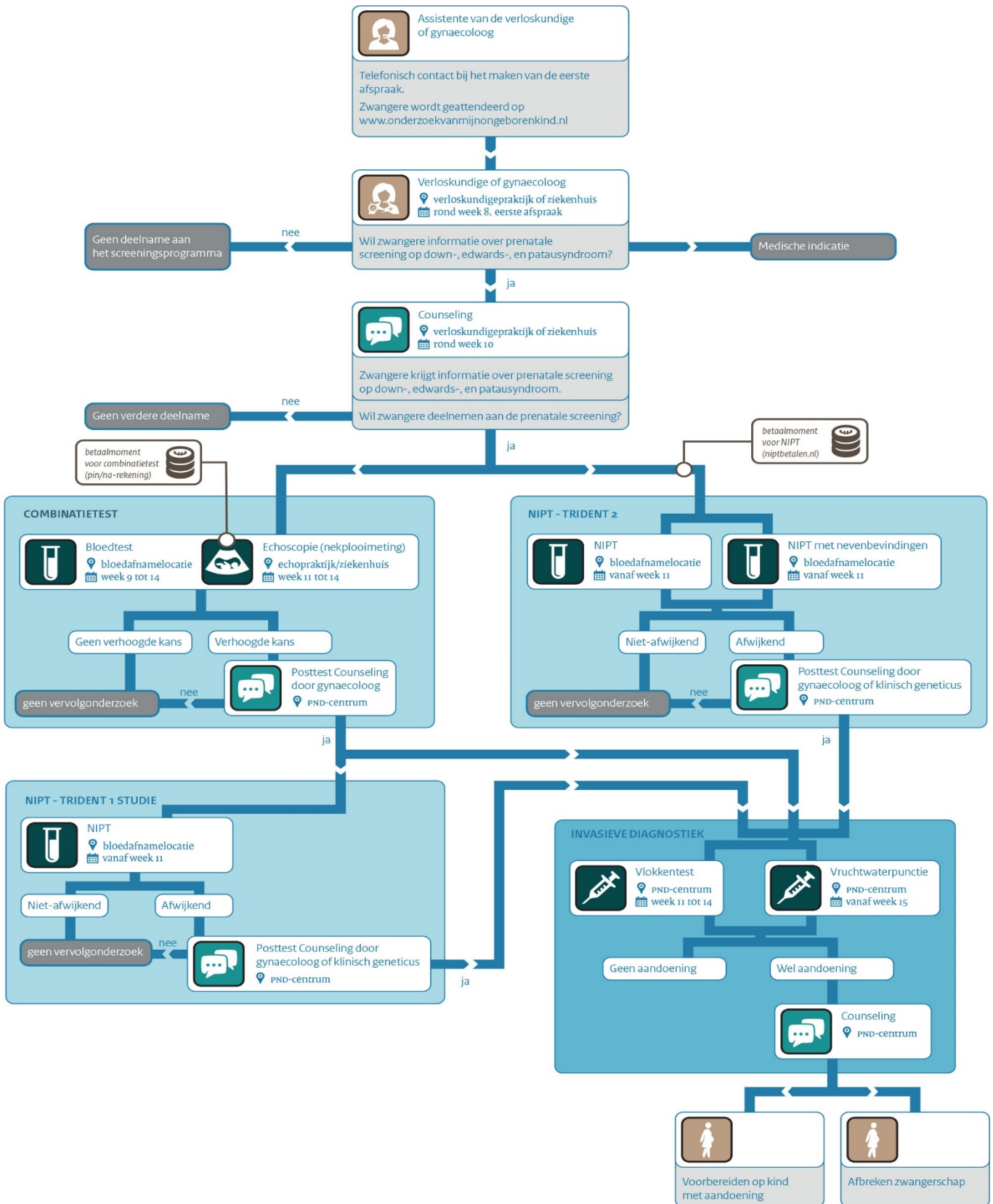
De verloskundig zorgverlener vraagt tijdens het eerste consult of de zwangere vrouw en haar partner geïnformeerd willen worden over de mogelijkheid van prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het structureel echoscopisch onderzoek (SEO). Dit rapport gaat alleen over de prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom. Wanneer de zwangere vrouw en haar partner geïnformeerd willen worden, vindt een counselingsgesprek plaats met een gekwalificeerde counselor (m.n. verloskundigen). De zwangere

vrouw kiest vervolgens of zij deze screening wel of niet wil. Zwangere vrouwen die dit overwegen kunnen nu kiezen tussen de combinatietest en de NIPT in onderzoekssetting (tenzij er een medische indicatie is). Bij de NIPT kunnen de zwangere vrouw en haar partner ervoor kiezen eventuele nevenbevindingen te horen.

In het eerste deel (paragraaf 3.1) wordt het huidige primair proces van de prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom geschetst. In het tweede deel (paragraaf 3.2) wordt ingegaan op de noodzakelijke aanpassingen en daarvoor te nemen stappen bij de overgang van NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar het reguliere landelijke screeningsprogramma.

3.1 Huidig primair proces screening op down-, edwards- en patausyndroom

In figuur 1 is een schematische weergave opgenomen van het primair proces van de prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom in Nederland.



Figuur 1: Primair proces screening op down-, edwards- en patau syndroom

3.1.1 *Counseling*

Bij het (telefonisch) maken van een afspraak voor de intake bij de verloskundig zorgverlener wordt de zwangere vrouw gewezen op de website www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl, waar informatie staat over de screening. De verloskundig zorgverlener vraagt tijdens het eerste consult of de zwangere vrouw en haar partner geïnformeerd willen worden over de mogelijkheid van prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het structureel echoscopisch onderzoek. Dit heet ook wel het aankaarten van de screening, vanwege het 'recht op niet weten'. Wanneer de zwangere vrouw en haar partner geïnformeerd willen worden, vindt een counselingsgesprek plaats met een gekwalificeerde counselor. Formeel gezien is deelname aan een counselingsgesprek geen harde voorwaarde voor een zwangere vrouw om mee te kunnen doen aan prenatale screening. De mate waarin vrouwen behoefte hebben aan informatie over de prenatale screening en aan ondersteuning bij het maken van een keuze verschilt per persoon en daarop moet worden ingespeeld. Counseling is altijd maatwerk. Mede omdat er op het gebied van prenatale screening veel ontwikkelingen en vernieuwingen zijn blijft hoogwaardige counseling door een gekwalificeerde counselor van groot belang.

Tijdens het counselingsgesprek biedt de counselor de zwangere de informatie die nodig is om een weloverwogen beslissing te nemen. De counselor biedt desgewenst ook ondersteuning om de informatie te verwerken en tot besluitvorming te komen. De counselor wijst de zwangere op www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl, de beschikbare folder, de gegevensuitwisseling en de kosten voor de zwangere vrouw.

3.1.2 *Screening*

Na de counseling kiest de zwangere vrouw of zij de screening op down-, edwards- en patausyndroom wel of niet wil en zo ja, welke test; combinatietest of NIPT (met of zonder nevenbevindingen).

Combinatietest

- Indien de zwangere vrouw kiest voor de combinatietest, dan verwijst de counselor de zwangere naar een bloedafnamelocatie of neemt zelf bloed af.
- Vervolgens wordt het serum verzonden via koerier of PostNL, inclusief een ingevuld aanvraagformulier via Peridos (het landelijke digitale dossier, zie paragraaf 3.1.5) aan het gecontracteerde laboratorium.
- Als de counselor tevens NT-echoscopist is, verricht hij/zij de echoscopie van de nekplooi, anders verwijst de counselor door naar een (andere) echoscopist.
- Betaling (€180,12) door de zwangere van de combinatietest vindt plaats per rekening achteraf of direct per pin bij het echocentrum.

NIPT

- Indien de zwangere vrouw kiest voor de NIPT, dan geeft de counselor haar een aanvraagformulier om bloed te prikken mee. Voorwaarde voor deelname aan de TRIDENT-2 studie (NIPT) is dat, bij wijze van akkoord, het toestemmingsformulier: prenatale screening met NIPT (TRIDENT-2 studie) wordt ondertekend.

- Via www.niptbetalen.nl kan de zwangere vrouw de eigen betaling (€175,-) verrichten.
- De zwangere vrouw gaat met het aanvraagformulier en de (digitale) bevestiging van de betaling voor bloedafname naar een bloedafnamelocatie. De locaties zijn te vinden op www.meerovernipt.nl.
- De medewerker van de bloedafnamelocatie verzendt het bloed en het ingevulde aanvraagformulier aan het onderzoekslaboratorium.

3.1.3 *Communiceren uitslag en vervolgonderzoek Combinatietest*

De communicatie over de uitslag van de combinatietest verloopt conform regionale afspraken en deze uitslag wordt doorgaans door de echoscopist aan de zwangere gegeven.

- De counselor ontvangt digitaal een melding vanuit Peridos over de screeningsuitslag.
- Indien de counselor niet de verloskundig zorgverlener is, informeert de counselor de verloskundig zorgverlener.
- Zowel de counselor als de verloskundig zorgverlener bewaren de uitslag in het dossier.
- De counselor of de NT-echoscopist verstrekt aan de zwangere, naast de uitslag van de kansberekening, ook aanvullende informatie over de betekenis van de uitslag.

Bij een verhoogde kans na de combinatietest, en indien de zwangere dat wenst vindt er een eerste gesprek plaats met de counselor die de test heeft aangevraagd of de echoscopist die de test heeft afgenomen.

- De counselor informeert de zwangere over de mogelijkheid tot een gesprek bij een Centrum voor Prenatale Diagnostiek (PND centrum), ongeacht de keuze tot deelname aan vervolgonderzoek. In samenspraak wordt besloten of de zwangere doorgaat voor een (posttest) counselingsgesprek in een Centrum voor Prenatale Diagnostiek.
- In dat centrum wordt uitleg gegeven over de mogelijke testen en de voor- en nadelen.
- Hierna kan de zwangere een weloverwogen keuze maken om af te zien van vervolgonderzoek, te kiezen voor de NIPT (TRIDENT-1) of invasieve prenatale diagnostiek (vlokkentest of een vruchtwaterpunctie). Kiest de zwangere vrouw voor de NIPT (TRIDENT-1) en geeft ook de NIPT een afwijkende uitslag dan kan ze alsnog kiezen voor invasieve diagnostiek.
- De counselor noteert in het dossier het besluit van de zwangere over wel of geen verwijzing naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek. Indien de counselor niet de verloskundig zorgverlener is, informeert zij deze over de verwijzing naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek.
- Indien de zwangere een gesprek in een Centrum voor Prenatale Diagnostiek wenst, stelt de counselor een verwijsbrief op voor het Centrum voor Prenatale Diagnostiek. In deze verwijsbrief wordt de uitkomst van de screening vermeld

NIPT

- Bij een niet afwijkende uitslag van de NIPT ontvangt de counselor digitaal via Peridos de screeningsuitslag, en indien de counselor niet de verloskundig zorgverlener is informeert de counselor de verloskundig zorgverlener.
- Zowel de counselor als de verloskundig zorgverlener bewaren de uitslag in het dossier.
- De counselor brengt de zwangere vrouw – als de uitslag bekend is – schriftelijk en eventueel telefonisch zo snel mogelijk op de hoogte. Wanneer de zwangere vrouw heeft gekozen om nevenbevindingen te horen geeft het laboratorium in de uitslagbrief ook aan als er geen nevenbevindingen (andere chromosoomafwijkingen) zijn te melden.
- Indien er sprake is van een afwijkende uitslag voor down-, edwards- of patau'syndroom, dan belt de counselor de zwangere vrouw hierover.
- Daarna wordt de zwangere vrouw, indien zij dat wil, verwezen naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek voor een counselingsgesprek. Bij een afwijkende uitslag kan de zwangere vrouw er voor kiezen om geen verder diagnostisch onderzoek te doen en de zwangerschap uit te dragen. Als de zwangere vrouw zekerheid wil kan zij kiezen voor invasieve diagnostiek (vlokkentest of een vruchtwaterpunctie).
- De procedure voor het meedelen van de uitslag van eventuele nevenbevindingen verschilt per regio: óf een klinisch geneticus neemt contact op met de zwangere vrouw en nodigt haar uit voor een gesprek, óf de aanvrager van de NIPT deelt de uitslag mee aan de zwangere vrouw en verwijst haar naar de klinisch geneticus en/of gynaecoloog van het Centrum voor Prenatale Diagnostiek. Deze procedure wordt mede geëvalueerd naar aanleiding van onderzoeksresultaten uit de TRIDENT-2 studie. Hieruit moet blijken of zwangere vrouwen een duidelijke voorkeur hebben van welke zorgverlener zij de uitslag krijgen wanneer uit de NIPT een aanwijzing voor nevenbevindingen blijkt. Deze onderzoeksresultaten zijn op dit moment (maart 2020) nog niet gepubliceerd, maar worden meegenomen bij de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma.

3.1.4 Diagnostiek en opties

Zwangere vrouwen met een medische indicatie voor prenatale diagnostiek dienen als zij dit willen te worden verwezen naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek voor een counselingsgesprek. Daar kan worden bekeken of zij in aanmerking komen voor de NIPT (TRIDENT-1), invasief onderzoek of dat ander onderzoek meer passend is. Het gaat om zwangere vrouwen met een a priori verhoogde kans op een kind met down-, edwards- of patau'syndroom.

3.1.5 Landelijke database: Peridos

Om de kwaliteit te bewaken en de logistiek van het primaire proces van de screening te ondersteunen en verder te verbeteren, is (onder andere) een landelijke database ontwikkeld waarin de benodigde gegevens worden vastgelegd. In deze database, Peridos (Perinataal Dossier voor de Screening), worden zowel zorginhoudelijke gegevens als ook de

administratieve gegevens van contracten voor het screeningsprogramma geregistreerd. De Regionale Centra zijn verantwoordelijk voor de kwaliteitsborging van de prenatale screening op down-, edwards- en patau syndroom en het SEO, waarbij zij gebruik maken van de operationele gegevens die in Peridos worden geregistreerd. Zie voor meer informatie over Peridos hoofdstuk 7 Informatiehuishouding.

3.2 Aandachtspunten primair proces in verband met opname NIPT

De overgang van de NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar het landelijk reguliere screeningsaanbod heeft consequenties voor onderdelen van het huidige primaire proces.

3.2.1 Betaling door zwangere vrouw

Voor de opname van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma moet het systeem voor de eigen betaling door de zwangere vrouw opnieuw ingericht worden, mede om het nog eenvoudiger te maken. Voor zwangeren met een verhoogd risico op een kind met down-, edwards-, of patau syndroom worden de kosten betaald vanuit de basisverzekering. Dat kan dan van het eigen risico af gaan. De voorgenomen ontwikkeling van een basis cliëntenportaal kan aangegrepen worden om ook andere diensten, waaronder de betaling, mee aan te bieden (zie hoofdstuk 7 Informatiehuishouding).

3.2.2 Landelijke netwerk bloedafnamelocaties

Indien een zwangere vrouw na counseling kiest voor de NIPT, wordt zij doorverwezen naar een bloedafnamelocatie. Het landelijk netwerk van bloedafnamelocaties wordt opnieuw ingericht. De selectie moet aansluiten bij de uitgangspunten voor de bevolkingsonderzoeken: 1) hoge kwaliteit, 2) goed bereikbaar (toegankelijk) en 3) betaalbaar (zie bijlage 4 voor verdere uitwerking). De bloedafnamelocaties worden daarom aanbesteed net zoals de screeningslaboratoria (zie hoofdstuk 9 Aanbestedingen).

3.2.3 Bestelling en bevoorrading van de bloedafnamelocaties

In het landelijke screeningsprogramma zal de bestelling van de NIPT sets door de bloedafnameorganisaties via de laboratoria worden gedaan (zie hoofdstuk 9 Aanbestedingen). De bevoorrading van de bloedafnameorganisaties gebeurt op één locatie, via één contactpersoon met back-up. Vervolgens zorgt de organisatie zelf voor verspreiding naar de aangesloten bloedafnamelocaties. De bloedafnameorganisaties betalen in eerste instantie zelf voor de afnamesets (dit gebeurt in de huidige situatie niet). De bloedafnameorganisatie kan bij de bestelling van de NIPT sets aangeven voor welk laboratorium zij wil bestellen, elk laboratorium krijgt een specifieke NIPT bloedafnameset.

3.2.4 NIPT set en bloedafname

Door de overgang van de NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar het landelijk reguliere screeningsaanbod moeten de NIPT sets inclusief bloedbuizen opnieuw aanbesteed worden (zie hoofdstuk 9 Aanbestedingen). Zie bijlage 4 voor de uitgangspunten bij deze aanbesteding.

3.2.5 *Verzending*

Verzending van de NIPT bloedsamples dient binnen TRIDENT-2 bij voorkeur binnen 24 uur na afname door middel van koeriersdienst of via PostNL plaats te vinden. In de huidige praktijk zijn bloedafnamelocaties vrij om te kiezen hoe de samples verzonden worden. Tijdens TRIDENT-2 wordt er evenveel gebruikt gemaakt van de koeriersdienst als van PostNL.

Door de overgang van de NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar het landelijk reguliere screeningsaanbod moet de vervoersdienst voor de NIPT bloedsamples van de bloedafnameorganisaties naar de laboratoria opnieuw geregeld worden (zie hoofdstuk 9 aanbestedingen). Zie bijlage 4 voor de uitgangspunten hierbij.

3.2.6 *TRIDENT-1 studie*

Tijdens de eventuele implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma moet worden nagegaan hoe het primaire proces in te richten voor zwangere vrouwen die een medische indicatie hebben en mogelijk in aanmerking komen voor de NIPT. Deze populatie komt nu in aanmerking voor de TRIDENT-1 studie.

4 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden

De organisatie, taken en verantwoordelijkheden in het programma prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom staan beschreven in het landelijke draaiboek prenatale screening (RIVM 2019).

Conclusie

De organisatiestructuur van het programma prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het SEO hoeft voor de invoering van de NIPT niet gewijzigd te worden. Wel moeten tijdens de implementatie extra taken worden uitgevoerd om de NIPT van onderzoekssetting naar regulier screeningsaanbod te brengen. Daarom worden tijdelijke projectgroepen ingesteld.

Extra taken zijn de volgende:

- De Regionale Centra moeten een WBO-vergunning aanvragen bij het ministerie van VWS voor de NIPT. De Gezondheidsraad zal door het ministerie om advies worden gevraagd over de WBO-vergunning.
- Tijdens de implementatie van de NIPT moet nagegaan worden:
 - Of stakeholders voldoende vertegenwoordigd zijn in de Programmacommissie en de diverse werkgroepen.
 - Hoeveel extra expertise ingehuurd moet worden binnen de Regionale Centra ten aanzien van de extra werkzaamheden voor de NIPT
- Het RIVM-CvB krijgt als extra tijdelijke taak het aansturen van de aanbestedingen.
- In verband met het sluiten van contracten en overeenkomsten door de Regionale Centra, zal ten minste één afgevaardigde van het Platform van de Regionale Centra betrokken worden bij de aanbestedingen.
- Het RIVM-CvB stelt een werkgroep kwaliteitsbeleid specifiek voor de NIPT samen.
- Vertegenwoordigers uit de NIPT laboratoria worden betrokken bij werkgroepen tijdens en na de implementatie van de NIPT.
- Indien de combinatietest komt te vervallen, zal het screeningslaboratorium dat de test uitvoert en het referentielaboratorium de werkzaamheden moeten afbouwen.
- Er wordt een referentiefunctie ingericht voor de NIPT.
- De TRIDENT-studies worden afgerond, in de planning wordt een overgangstermijn opgenomen waarin de stappen staan om de NIPT in de reguliere screening te implementeren.

De uitvoering van de screening moet plaatsvinden binnen de wet- en regelgeving, en binnen de door het RIVM-CvB gestelde landelijke kaders. Dit hoofdstuk beschrijft op hoofdlijnen de verschillende te onderscheiden taken en verantwoordelijkheden (paragraaf 4.1) en in hoeverre implementatie van de NIPT hiervoor consequenties heeft (paragraaf 4.2).

4.1 **Taken en verantwoordelijkheden prenatale screening**

In opdracht van het ministerie van VWS voert het RIVM-CvB de landelijke regie over de prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom. Het RIVM-CvB laat zich adviseren door de Programmacommissie prenatale screening waarin alle betrokken beroepsgroepen, organisaties en patiëntenverenigingen zijn vertegenwoordigd. De Programmacommissie wordt gevraagd en ongevraagd geadviseerd door werkgroepen met daarin afgevaardigden van alle betrokken partijen. De acht Regionale Centra zijn aangewezen als vergunninghouder en hebben een rol als regionale coördinator. Hieronder wordt de taakverdeling verder toegelicht.

Ministerie van VWS

De minister van VWS is politiek verantwoordelijk voor de prenatale screening, stelt het beleid vast en verleent de vergunning in het kader van de WBO. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) ziet op grond van de WBO toe op het bevolkingsonderzoek. Het RIVM-CvB is gedelegeerd eindverantwoordelijk voor het screeningsprogramma en voert de landelijke regie.

Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad is een onafhankelijk wetenschappelijk adviesorgaan. Volgens de Gezondheidswet heeft de raad als taak om ministers en het parlement te adviseren op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek. Ministers vragen de Gezondheidsraad om advies, waarmee beleidsbeslissingen onderbouwd worden. Daarnaast heeft de Gezondheidsraad een signalerende functie en kan ook ongevraagd advies uitbrengen. De Gezondheidsraad toetst tevens de vergunningaanvraag voor prenatale screening aan de WBO.

RIVM-CvB

Het RIVM-CvB vormt de verbindende schakel tussen beleid en praktijk. Het RIVM-CvB stuurt in opdracht van het ministerie van VWS de uitvoering van de pre- en neonatale screenings aan en voert de regie op de uitvoering, waarbij wettelijke en beleidskaders, de publieke waarden, en aansluiting op de reguliere zorg, worden gewaarborgd.

Het RIVM-CvB is verantwoordelijke voor de landelijke taken rond de registratie, monitoring, evaluatie, kwaliteitsborging en voorlichting van de prenatale screening. Monitoring gebeurt conform de minimale gegevensset en landelijke indicatorenset zoals vastgesteld in het programma. Het RIVM-CvB gebruikt de landelijke monitor om de uitgangspunten van het programma te bewaken, knelpunten (in de keten) te signaleren, bij te sturen maar ook te verantwoorden naar het ministerie van VWS, de IGJ, het publiek en andere partners. De landelijke monitoring van het programma wordt jaarlijks uitgevoerd volgens een vastgesteld rapportagestramien door een onafhankelijke, externe partij.

Landelijke evaluatie is een meer incidentele activiteit, en vindt veelal in een cyclus van twee tot vijf jaar plaats (hoofdstuk 8 Monitoring en evaluatie).

De rol van het RIVM-CvB als landelijk regisseur houdt onder meer in (RIVM 2019):

- Het regisseren van landelijke taken rond de kwaliteitsborging;
- De ondersteuning van de landelijke coördinatiestructuren;
- De monitoring van het programma als geheel;
- Ontwikkelen en implementeren van voorlichtingsmateriaal;
- Opstellen en onderhouden van kwaliteitseisen betreffende de uitvoering van de prenatale screening;
- Ontwikkelen en onderhouden van kwaliteitseisen voor de kwaliteitsborging van de prenatale testen (individuele beroepsbeoefenaar en apparatuur);
- Bevorderen van een ICT infrastructuur die de regionale kwaliteitsborging en landelijke monitoring ondersteunt;
- Het signaleren van nieuwe ontwikkelingen en het implementeren van innovaties;
- Het volgen van de nationale en internationale (wetenschappelijke) ontwikkelingen op het terrein van de prenatale screening;
- Het afleggen van verantwoording en geven van gevraagd en ongevraagd advies aan het ministerie van VWS;
- Het onderhouden van de contacten met het netwerk van relevante partijen;
- Het goed laten aansluiten van de screening op de zorg (diagnostiek en behandeling);
- Het stimuleren en bewaken van de landelijke uniformiteit en goede kwaliteit van de deskundigheidsbevordering;
- Het zorgdragen voor een goede samenwerking tussen alle partners in de keten.

Programmacommissie prenatale screening

De Programmacommissie prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het SEO is het adviesorgaan voor het RIVM-CvB. De commissie geeft gevraagd en ongevraagd advies aan het RIVM-CvB over inrichting en uitvoering van de prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het SEO. De Programmacommissie bestaat uit vertegenwoordigers van alle betrokken beroepsgroepen, organisaties en patiëntenverenigingen.

Werkgroepen

Binnen het prenatale screeningsprogramma zijn vier werkgroepen ingesteld:

- Werkgroep Voorlichting en Deskundigheidsbevordering
- Werkgroep Kwaliteit zorguitvoering
- Werkgroep Informatiemanagement
- Kerngroep Monitor

De werkgroepen zijn ingesteld door het RIVM-CvB en hebben ieder een eigen opdracht. De inhoudelijke en de procesmatige omschrijving van de opdracht wordt door de werkgroep omschreven in een opdrachtformulier. De Programmacommissie keurt de uiteindelijke opdrachtformulering goed. Het opdrachtformulier biedt de kaders waarbinnen de werkgroep de opdracht uitvoert. De werkgroepen zijn actief onder de Programmacommissie en rapporteren rechtstreeks of via de programmacoördinator aan de Programmacommissie.

Platform Regionale Centra

De acht Regionale Centra zijn verenigd in het Platform Regionale Centra voor prenatale screening. Dit Platform heeft de rol van afstemmingsorgaan tussen de Regionale Centra en borgt zodoende de landelijke kwaliteit en uniformiteit.

Regionale Centra

De uitvoering van de prenatale screening met de combinatietest valt onder de WBO-vergunning van het ministerie van VWS en wordt uitgevoerd door de acht Regionale Centra voor prenatale screening. De Regionale Centra zijn de vergunninghouders. Zij hebben de verantwoordelijkheid voor de regionale kwaliteitsborging en de regionale uitvoering en deskundigheidsbevordering (inclusief opleiding en nascholing). Jaarlijks leveren ze gegevens aan voor de landelijke monitoring en evaluatie. De Regionale Centra sluiten overeenkomsten met de uitvoerende partijen (screeningslaboratorium, echoscopisten en counselors) in hun regio.

Coöperatie Landelijk Beheer Prenatale Screening (CLBPS)

De Regionale Centra zijn verenigd in de rechtspersoon coöperatie Landelijk Beheer Prenatale Screening (CLBPS). Het CLBPS heeft een algemene leden vergadering waarin alle Regionale Centra vertegenwoordigd zijn. Het CLBPS biedt de Regionale Centra ondersteuning bij de uitvoering van hun taken als Regionaal Centrum voor prenatale screening, bevordert de uniformiteit van de werkwijze van de leden, en biedt ondersteuning bij alle diensten die hiermee verband houden.

Het screeningslaboratorium combinatietest

In het huidige screeningsprogramma voert één screeningslaboratorium de combinatietest uit. Hiervoor is een overeenkomst gesloten met de Regionale Centra.

Referentielaboratorium combinatietest

In opdracht van het RIVM-CvB vervult het Centrum Gezondheidsbescherming (RIVM-GZB) de referentiefunctie ten behoeve van de prenatale screening met de combinatietest. Het doel van de referentiefunctie is het borgen van een uniforme kwaliteit van het screeningsonderzoek in het laboratorium. Het RIVM-CvB maakt jaarlijks afspraken met RIVM-GZB over de nadere invulling van deze referentiefunctie. In een dienstverleningsovereenkomst (DVO) worden de activiteiten en producten jaarlijks beschreven.

Echoscopist

Onderdeel van de combinatietest is de nekplooimeting. De nekplooimeting wordt uitgevoerd door echoscopisten die een kwaliteitsovereenkomst hebben afgesloten met een Regionaal Centrum.

De counselor

De counselor is een zorgverlener die als taak heeft zwangeren, die dat wensen, te informeren over prenatale screening. Belangrijk daarbij is dat de zwangere voldoende tijd heeft om op verschillende momenten in het proces weloverwogen beslissingen te nemen. De Regionale Centra sluiten overeenkomsten met counselors in hun regio. Een counselor die

niet de eigen verloskundig zorgverlener van de zwangere is, maar wel het counselingsgesprek voert heeft als taak goede werkafspraken met de verloskundig zorgverlener en het Regionaal Centrum te maken.

Patiëntenorganisaties

De patiëntenorganisatie VSOP (Vereniging Samenwerken Ouder- en Patiëntenorganisaties) behartigt de belangen van hun cliënten met zeldzame en genetische aandoeningen en vertegenwoordigt tevens de Patiëntenfederatie Nederland t.a.v. de NIPT. Het Erfocentrum is het Nationaal informatiecentrum erfelijkheid en heeft als missie om mensen te ondersteunen bij het maken van keuze rond erfelijkheid en gezondheid. Zij zijn vertegenwoordigd in de werkgroep voorlichting en deskundigheidsbevordering en de Programmacommissie.

Andere betrokkenen bij de uitvoering van de screening

Bij de uitvoering van de screening op down-, edwards- en patausyndroom, en de aansluitende zorg zijn verschillende professionals en organisaties betrokken. Dit zijn onder andere verloskundig zorgverleners, counselors, echoscopisten, klinisch genetici, het screeningslaboratorium, en de Centra voor Prenatale Diagnostiek. Naast het RIVM-CvB en de Regionale Centra dragen de beroepsverenigingen als ook de professionals verantwoordelijkheid voor een goed functionerende keten.

NIPT consortium

De NIPT wordt in onderzoeksverband uitgevoerd. In 2011 is het NIPT consortium opgericht, om de mogelijkheid te onderzoeken of de NIPT ook in Nederland aangeboden kan worden, aan zwangeren, als zij dat wensen. Het NIPT Consortium bestaat uit verloskundig zorgverleners, laboratoriumspecialisten en andere betrokkenen, zie onderstaand overzicht in tabel 1:

Tabel 1: Overzicht betrokkenen NIPT Consortium.

Universitair medisch centra (UMC's)	<ul style="list-style-type: none"> • VU medisch centrum, Amsterdam • Leids Universitair Medisch Centrum • Academisch Medisch Centrum, Amsterdam • Universitair Medisch Centrum Utrecht • Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam • Universitair Medisch Centrum Groningen • Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen • Maastricht Universitair Medisch Centrum
Beroepsorganisaties/experts	<ul style="list-style-type: none"> • Koninklijke Nederlandse Organisatie voor Verloskundigen (KNOV) • Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) • Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) • Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL) • Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patientorganisaties (VSOP) • Erfocentrum • Sanquin • Verloskunde Academie
Toehoorders/samenwerkingspartners	<ul style="list-style-type: none"> • Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)- Centrum voor Bevolkingsonderzoek (RIVM-CvB) • Regionale Centra Prenatale Screening

In 2014 is in onderzoeksverband de TRIDENT-1 studie gestart voor zwangeren die dat wensen met een verhoogde kans op een kind met een chromosomale afwijking. Vanaf 2017 wordt de NIPT in onderzoeksverband, TRIDENT-2 studie, aangeboden aan alle zwangeren die dat wensen. Het ministerie van VWS heeft voor beide studies een vergunning verleend in het kader van de Wet op het Bevolkingsonderzoek (paragraaf 6.1.1). Vergunninghouders voor beide studies zijn de acht UMC's (rechtspersonen). De gewenste uitvoering van de NIPT is voorbehouden aan instellingen die een vergunning hebben voor klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing op grond van artikel 2, eerste lid, van de Wet op bijzondere medische verrichtingen.

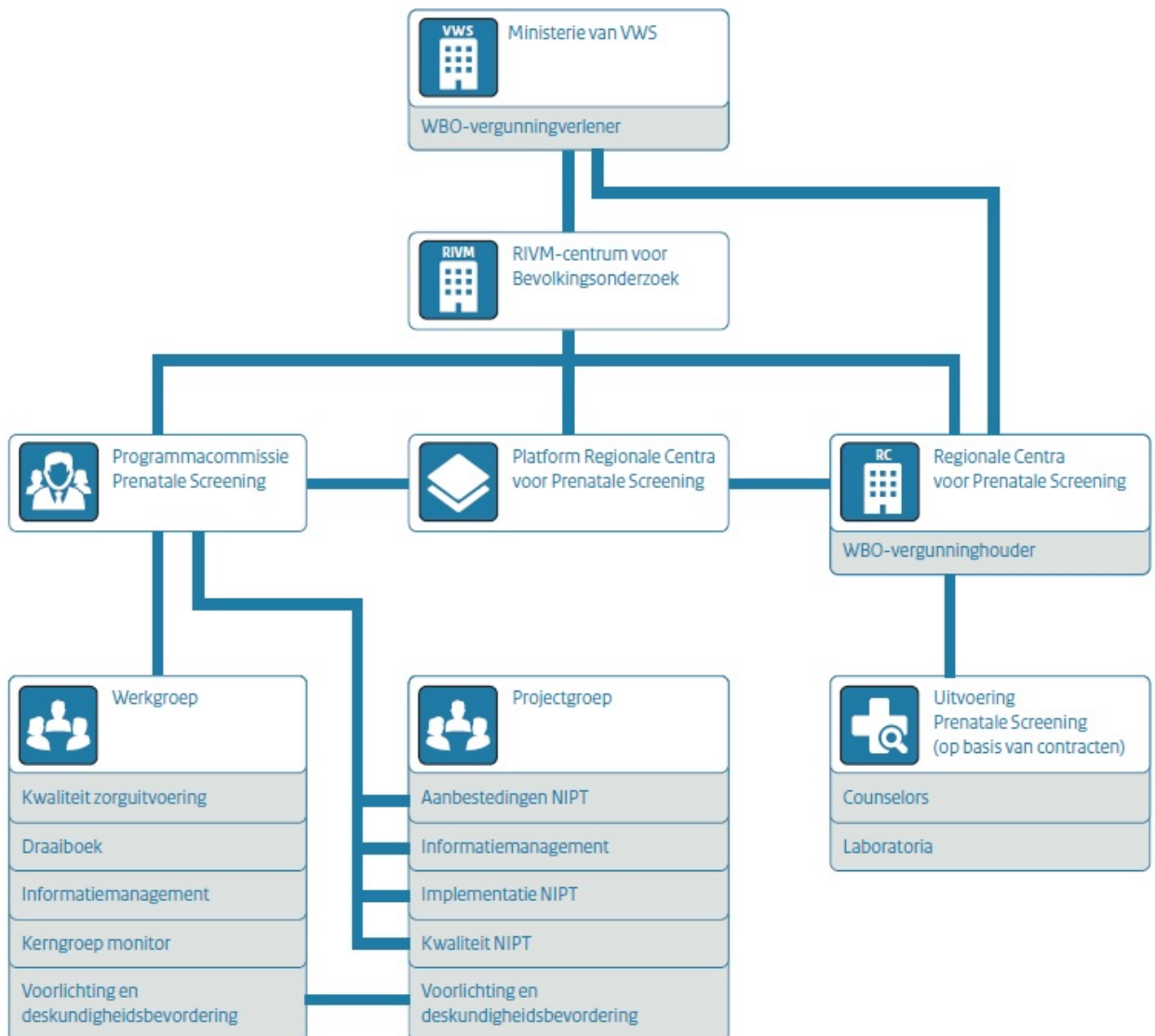
Er is een kerngroep NIPT ingericht. De kerngroep bestaat uit de vertegenwoordigers van de 3 laboratoria, die een mandaat hebben van de 8 vergunningshouders, aangevuld met vertegenwoordigers van de belangrijkste beroepsgroepen en de regionale centra waarin de acht vergunningshouders zijn vertegenwoordigd, aangevuld met vertegenwoordiging vanuit de NVOG, KNOV, PND centra en Regionale Centra. Leden van het consortium, de klankbordgroep voor de kerngroep NIPT (binnen TRIDENT-2), geven gevraagd en ongevraagd advies aan de kerngroep.

De screeningslaboratoria NIPT

De praktische uitvoering van de NIPT, binnen TRIDENT-1 en 2, wordt gedaan door de laboratoria klinische genetica van de drie universitaire medische centra, het VUmc, Erasmus MC en Maastricht UMC+. Omdat de NIPT in onderzoeksverband wordt uitgevoerd is er geen referentiefunctie voor ingericht.

4.2 Verdeling taken en verantwoordelijkheden op hoofdlijnen NIPT

De implementatie van de NIPT in het reguliere prenatale screeningsprogramma heeft gevolgen voor taken en verantwoordelijkheden van de verschillende partijen. In figuur 2 wordt de organisatiestructuur weergegeven.



Figuur 2: Organogram implementatie NIPT.

Ministerie van VWS

Het ministerie van VWS zal de Gezondheidsraad om advies vragen betreft de uitkomsten van de nevenbevindingen bij de NIPT. De minister

zal, mede op basis van deze uitvoeringstoets, beslissen over implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. Bij de implementatie zal bij het ministerie een WBO-vergunning aangevraagd moeten worden voor de uitvoering van de NIPT.

Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad zal mede op basis van de resultaten van de TRIDENT-2 studie een advies geven over wel/geen nevenbevindingen (en evt. welke) rapporteren aan zwangere vrouwen bij de implementatie van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma. Bij de invoering van de NIPT in het screeningsprogramma zal door de Regionale Centra voor de uitvoering van de NIPT gezamenlijk een WBO-vergunning moeten worden aangevraagd. De Gezondheidsraad zal een advies over de vergunning worden gevraagd.

RIVM-CvB

Bij de invoering van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma veranderen de taken. In plaats van de UMC's zal het RIVM-CvB de complete regie taak krijgen over de uitvoering van de NIPT. Extra onderdelen van de regie taak tijdens de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma zijn het faciliteren van de aanbestedingen in samenwerking met andere partijen.

Programmacommissie

Nagegaan moet worden of alle belanghebbenden voldoende vertegenwoordigd zijn in de werkgroepen en de Programmacommissie wanneer NIPT in het reguliere screeningsprogramma wordt opgenomen. Werkgroepen en de Programmacommissie worden tijdens en na de implementatie van de NIPT, indien nodig, aangepast.

Werkgroepen en tijdelijke projectgroepen

In de werkgroep kwaliteit zorguitvoering zitten afgevaardigden met expertise op het gebied van de combinatietest en het structureel echoscopisch onderzoek en afvaardiging om het patiëntenperspectief in te brengen. Er zal tijdens de implementatie van de NIPT een werkgroep kwaliteit ingesteld worden door het RIVM-CvB specifiek voor de NIPT. Tevens zal het RIVM-CvB tijdelijke projectgroepen instellen voor de uitvoering van de aanbestedingen, projectgroep voorlichting en deskundigheidsbevordering, projectgroep informatiemanagement en een projectgroep implementatie NIPT.

Platform Regionale Centra

Ten behoeve van de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma zal ten minste één afgevaardigde van de Regionale Centra betrokken worden bij de aanbestedingen. Tevens zal worden nagegaan of er extra expertise ingezet moet worden binnen de Regionale Centra ten aanzien van de NIPT.

Regionale Centra

De Regionale Centra moeten voor opname van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma een WBO-vergunningsaanvraag doen bij de minister van VWS. Na het verlenen van de WBO-vergunning moeten de Regionale Centra contracten afsluiten met de organisaties die de NIPT gaan uitvoeren.

NIPT laboratoria

Binnen de NIPT laboratoria is de afgelopen jaren veel expertise opgebouwd over de NIPT. Om deze expertise te behouden zullen waar nodig vertegenwoordigers uit de NIPT laboratoria betrokken worden in werkgroepen tijdens en na de implementatie van de NIPT in het screeningsprogramma.

De screeningslaboratoria

Het is de verwachting dat door de invoering van de NIPT de combinatietest steeds minder vaak zal worden uitgevoerd. De dalende trend van het aantal uitgevoerde combinatietesten heeft gevolgen voor de betrouwbaarheid van de test (dalende populatie) en beperkt de kwaliteitsbewaking van de test. Zie hoofdstuk 11 Combinatietest voor meer informatie over afbouw van de combinatietest.

Onderdeel van de implementatie van de NIPT in het reguliere prenatale screeningsprogramma is bepalen welke laboratoria de NIPT gaan uitvoeren, na april 2023. Daar wordt een aanbestedingsprocedure voor gestart.

Tevens wordt tijdens de implementatie van de NIPT een overgangstermijn bepaald waarin de NIPT als test in de reguliere screening wordt opgenomen en de TRIDENT-1 en 2 studies worden afgebouwd.

Referentielaboratorium

Indien de combinatietest in de toekomst moet worden afgebouwd (zie hoofdstuk 11 Combinatietest), zal als gevolg daarvan ook de rol van de referentiefunctie RIVM-GZB voor de combinatietest afgebouwd moeten worden.

Naast de landelijke monitor en evaluatie zal een referentieteam moeten worden ingericht om innovaties en eventuele aanpassingen in de screening te realiseren. Bij de overgang van de NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en 2) naar het reguliere screeningsprogramma wordt de reikwijdte van de taken van het referentielaboratorium groter ten aanzien van het kwaliteitsbeleid en het aantal laboratoria ($n > 1$).

Counselor

Bij de invoering van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma veranderen de taken niet. Indien de combinatietest geen onderdeel meer is van de prenatale screening vervalt dit ook in het counselinggesprek, dat maakt het gesprek mogelijk iets eenvoudiger. Daarnaast hoeft geen toestemmingsformulier meer te worden getekend door de zwangere, omdat er niet langer sprake is van wetenschappelijk onderzoek. De NIPT als reguliere screening vindt plaats op basis van een behandelingsovereenkomst met de zwangere. De behandelingsovereenkomst is de grondslag voor de gegevensregistratie en -verwerking.

Patiëntenorganisaties

Patiëntenorganisaties zijn vertegenwoordigd in de werkgroep voorlichting en deskundigheidsbevordering en de Programmacommissie.

Bij de invoering van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma zal dit niet veranderen.

5 Communicatie en voorlichting

Communicatie en voorlichting zijn een essentieel onderdeel van goede prenatale screening. Zwangere vrouwen en hun partners worden op verschillende momenten in de keten van de prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het eventuele vervolg in de zorg voorgelicht. Professionals in de keten moeten weten wat er ten aanzien van dit bevolkingsonderzoek van hen wordt verwacht en hoe zij zwangere vrouwen en hun partners kunnen informeren.

Conclusie

Bijna alle bestaande voorlichtings- en communicatiemiddelen moeten aangepast worden.

Hierbij moet in ieder geval aandacht zijn voor:

- Relatie NIPT en eerste trimester SEO, eventuele nevenbevindingen, exclusiecriteria, combinatietest, geïnformeerde keuze, bloedafnamelocaties en de eigen betaling door de zwangere vrouw.
- Overname websites meerovernipt.nl en niptbetalen.nl, inclusief de bijbehorende helpdesks.

In paragraaf 5.1 worden kort de verschillende doelgroepen en de uitgangspunten van communicatie bij het bevolkingsonderzoek beschreven. De overgang van de NIPT in onderzoeksetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar het reguliere screeningsaanbod heeft gevolgen voor de voorlichting en communicatie aan de primaire doelgroep (paragraaf 5.2) en voor de professionals (paragraaf 5.3). De benodigde aanpassingen in de verschillende materialen worden in een schema weergegeven.

5.1 Doelgroepen en uitgangspunten

Doelgroepen

Bij de prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom zijn de drie belangrijkste doelgroepen voor communicatie:

- Zwangere vrouwen en hun partners.
- De professionals en organisaties die direct contact hebben met de zwangere vrouwen en hun partners: bijvoorbeeld counselors en verloskundigenpraktijken.
- De professionals en organisaties die contact hebben bij overdracht van zorg: bijvoorbeeld klinisch genetici en diagnostische centra.

Uitgangspunten

Het is van belang dat zwangere vrouwen en partners zoveel mogelijk dezelfde eenduidige en heldere informatie ontvangen. De volgende uitgangspunten gelden hierbij:

- Communicatie en voorlichting is een belangrijk onderdeel gedurende de hele keten van de prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en de aansluitende zorg.

Betrokkenen zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor heldere en eenduidige voorlichting aan zwangere vrouwen en hun partners.

- Bij communicatie en voorlichting is het belangrijk een mix van middelen in te zetten, zodat zoveel mogelijk zwangere vrouwen en hun partners de informatie op een voor hen passende manier aangeboden krijgen.
- Het RIVM-CvB is verantwoordelijk voor de voorlichtingsmaterialen voor de doelgroep en ontwikkelt deze in samenwerking met partijen zoals de betrokken beroepsgroepen en patiëntenorganisaties. Belangrijkste uitgangspunten hierbij zijn dat de communicatie:
 - Begrijpelijk en toegankelijk is;
 - Neutraal en evenwichtig is (voor- en nadelen zijn benoemd);
 - Eerlijk is en zonder morele druk is;
 - Landelijk uniform en eenduidig is.
- Informatie aan het publiek wordt gelaagd aangeboden; verdiepende informatie is te vinden op de website.

5.2 Voorlichtings- en communicatiemiddelen primaire doelgroep

5.2.1

Voorlichting

De overgang van de NIPT in onderzoeksfase (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar het reguliere screeningsaanbod heeft geen gevolgen voor de huidige procedure rond de voorlichtingsmomenten. Dit blijft als volgt:

1. Bij het (telefonisch) maken van een afspraak voor de intake wordt de zwangere gewezen op www.pns.nl.
2. De verloskundig zorgverlener vraagt tijdens het eerste consult of de zwangere vrouw en haar partner geïnformeerd willen worden over de mogelijkheid van prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en wijst hen op www.pns.nl en de beschikbare folder. Dit heet ook wel het aankaarten van de screening, vanwege het 'recht op niet weten'.
3. Counseling (pretest counseling) door een gekwalificeerde counselor over de prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom. De zwangere vrouw kiest n.a.v. dit gesprek of zij deze screening wel of niet wil. De counseling gaat zowel over de screening op down-, edwards- en patausyndroom als ook over het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO). De zwangere vrouw moet na dit gesprek beslissen of ze aan beide of een van beide screenings wil deelnemen of dat ze afziet van deelname.
4. Deelname aan de screening.
5. De zorgverlener informeert de zwangere vrouw over de uitslag. Bij een afwijkende uitslag informeert de zorgverlener de zwangere vrouw over de mogelijkheid van een verwijzing voor posttest counseling naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek.

Nu de NIPT in onderzoeksfase wordt aangeboden is informatie over de TRIDENT-studies te vinden op www.meerovernipt.nl. Via een contactformulier kunnen vragen gesteld worden, deze worden gedurende de onderzoeksfase beantwoord door het Erfocentrum.

Wanneer een zwangere vrouw kiest voor de NIPT zijn op de www.meerovernipt.nl de bloedafnamelocaties te vinden en voordat de

bloedafname plaatsvindt, dient zij te betalen via www.niptbetalen.nl. De helpdesk van www.niptbetalen.nl wordt gedurende de onderzoeksfase beheerd door medewerkers van het UMC in Maastricht. Bij de overgang van de NIPT in de onderzoeksfase naar het reguliere screeningsaanbod worden de twee websites vervangen door de website van het RIVM en de helpdesks ingericht conform andere screenings.

Het algemene voorlichtingsmateriaal voor zwangere vrouwen en hun partners wordt aangepast met informatie naar aanleiding van de (procedurele) veranderingen door de overgang van NIPT in de onderzoeksfase naar het reguliere screeningsaanbod, zie tabel 2. Hierbij moet in ieder geval aandacht zijn voor:

- Relatie NIPT en eerste trimester SEO
- Eventuele nevenbevindingen (afhankelijk van GR-advies en besluit minister)
- Exclusiecriteria en eventuele alternatieven voor de NIPT, plaats van de combinatietest
- Geïnformeerde keuze
- Bloedafnamelocaties
- Eigen betaling door de zwangere vrouw

Tabel 2: Overzicht benodigde aanpassingen in het voorlichtings- en communicatiemateriaal voor publiek.

	Doelgroep	Actie
Voorlichtings- en communicatiematerialen voor publiek		
Folder 'Zwanger!'	Zwangere vrouwen en partners	Ongewijzigd
Folder 'Informatie over de screening op down-, edwards- en patausyndroom', inclusief vertalingen	Zwangere vrouwen en partners	Aanpassen
Website onderzoekvanmijnongeborenkind.nl	Zwangere vrouwen en partners	Aanpassen
Website meerovernipt.nl	Zwangere vrouwen en partners	Overnemen/integreren
Publieksvragen via meerovernipt.nl	Zwangere vrouwen en partners	Overnemen/integreren
Niptbetalen.nl	Zwangere vrouwen en partners	Overnemen/integreren
Helpdesk niptbetalen.nl	Zwangere vrouwen en partners	Overnemen/integreren
Voorlichtingsfilm	Zwangere vrouwen en partners	Aanpassen
Communicatie over de uitslag van de screening		
Brief uitslag NIPT	Zwangere vrouwen en partners / counselors	Aanpassen

5.2.2 Geïnformeerde keuze en toestemming

In de huidige situatie tekent de counselor in het dossier aan dat de counseling heeft plaatsgevonden, en wanneer. Deze gegevens worden vastgelegd in de landelijke database Peridos. De counselor noteert aan welke onderzoeken de zwangere vrouw wel of niet wil deelnemen, informeert de verloskundig zorgverlener (indien de counselor dit zelf niet is) daarover en zorgt ervoor dat ook de andere betrokken zorgverleners op de hoogte zijn. Voorwaarde voor deelname aan de TRIDENT-2 studie is dat, bij wijze van akkoord, het toestemmingsformulier: prenatale screening met NIPT (TRIDENT-2 studie) wordt ondertekend.

Als de NIPT geen onderdeel meer is van wetenschappelijk onderzoek en wordt opgenomen in het prenatale screeningsaanbod, dan verandert de toestemmingsregeling, zie voor de uitwerking hiervan hoofdstuk 6 Kwaliteitsbeleid.

Indien de zwangere vrouw besluit tot deelname aan de screening, geeft de counselor haar een brief mee waarin wordt vermeld dat de counseling heeft plaatsgevonden of wordt deze informatie doorgestuurd via het elektronische patiëntendossier. Indien een zwangere vrouw besluit deel te nemen, geeft zij daarmee ook impliciet toestemming voor het opnemen van gegevens van de zwangere vrouw in het informatiesysteem Peridos.

5.2.3 *Communiceren van de uitslag van de screening*

Geen afwijkende uitslag

Wanneer uit de NIPT geen afwijkende uitslag blijkt, geeft de counselor de uitslag zo spoedig mogelijk door aan de zwangere vrouw. Dit kan telefonisch, maar de zwangere vrouw ontvangt altijd een schriftelijke bevestiging. Deze procedure blijft hetzelfde wanneer de NIPT overgaat uit de onderzoeksetting naar het reguliere screeningsaanbod.

Afwijkende uitslag down-, edwards- of patausyndroom

Wanneer uit de NIPT een aanwijzing voor down-, edwards- of patausyndroom blijkt, geeft de counselor de uitslag zo spoedig mogelijk telefonisch door aan de zwangere. De zwangere vrouw ontvangt ook altijd een schriftelijke bevestiging. Er wordt aangegeven dat de zwangere vrouw bij een ongunstige uitslag kan kiezen voor vervolgonderzoek om met zekerheid vast te stellen dat de foetus daadwerkelijk de aandoening heeft. De zwangere vrouw wordt gewezen op de mogelijkheid voor een gesprek bij een Centrum voor Prenatale Diagnostiek. Deze procedure blijft hetzelfde indien de NIPT overgaat uit de onderzoeksetting naar het reguliere screeningsaanbod.

Aanwijzing voor nevenbevindingen

Wanneer uit de NIPT een aanwijzing voor nevenbevindingen blijkt, verschilt de procedure voor het meedelen van de uitslag aan de zwangere per regio: óf een klinisch geneticus neemt contact op met de zwangere over de uitslag en nodigt haar uit voor een gesprek, óf de counselor deelt de uitslag mee aan de zwangere vrouw en verwijst haar naar de klinisch geneticus en/of gynaecoloog van het Centrum voor Prenatale Diagnostiek. Deze procedure wordt mede geëvalueerd naar aanleiding van onderzoeksresultaten uit de TRIDENT-2 studie. Hieruit moet blijken of zwangere vrouwen een duidelijke voorkeur hebben van welke zorgverlener zij de uitslag krijgen wanneer uit de NIPT een aanwijzing voor nevenbevindingen blijkt. Deze onderzoeksresultaten zijn op dit moment (mei 2020) nog niet gepubliceerd, maar worden meegenomen bij de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. Bij de implementatie van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma zal voor één landelijke procedure gekozen worden.

5.3 Voorlichtings- en communicatiemiddelen voor professionals

Bij de communicatie naar de professionals en organisaties worden verschillende middelen ingezet, zie tabel 3. De overgang van de NIPT uit onderzoeksetting naar het reguliere screeningsaanbod vereist dat alle middelen aangepast worden. De verwachting is dat geen nieuwe producten nodig zijn. Belangrijke aandachtspunten in de communicatie voor professionals zijn gelijk aan de aandachtspunten voor de primaire doelgroep, zoals genoemd in paragraaf 5.2.1.

Tabel 3: Overzicht benodigde aanpassingen in het voorlichtings- en communicatiemateriaal voor professionals.

	Doelgroep	Actie
Voorlichtings- en communicatiematerialen voor professionals		
Gespreksleidraad NIPT voor counselors	Counselors	Aanpassen
Website RIVM	Professionals	Aanpassen
Informatiekaart prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom	Zwangere vrouwen en partners / counselors	Aanpassen
Draaiboek prenatale screening down-, edwards- en patausyndroom en structureel echoscopisch onderzoek.	Professionals	Aanpassen
Beslisschema's toestemming en registratie bij pre- en neonatale screeningen	Professionals	Aanpassen

6 Kwaliteitsbeleid

Een bevolkingsonderzoek onder landelijke regie moet van hoge kwaliteit, goed bereikbaar (toegankelijk) en betaalbaar zijn. Dit zijn de publieke waarden. Een goed kwaliteitsbeleid van de prenatale screening is nodig om de publieke waarden te garanderen.

Conclusie

Het kwaliteitsbeleid dient aangepast te worden voor de invoering van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de bestaande kwaliteitsinstrumenten en bestaande en nieuw op te stellen eisen. Dat geldt ook voor de kwaliteitsborging en deskundigheidsbevordering.

Activiteiten die nodig zijn voor de invoering van kwaliteitsbeleid voor de NIPT zijn:

- De Regionale Centra krijgen een rol in de kwaliteitsborging van de uitvoering van de NIPT. Zij dienen een WBO-vergunning aan te vragen bij het ministerie van VWS.
- Er worden nieuwe contracten en overeenkomsten gesloten tussen de Regionale Centra en de organisaties die de NIPT gaan uitvoeren.
- Het RIVM-CvB zal een projectgroep kwaliteit NIPT vormen, waarin de verschillende partijen vertegenwoordigd zijn, zoals de Regionale Centra, bloedanalyseenheden, referentiecentrum.
- De werkgroep kwaliteit NIPT zal kwaliteitseisen opstellen voor de uitvoerders van de bloedafname en bloedanalyseenheden NIPT.
- Bestaande kwaliteitseisen worden indien nodig aangepast, zo ook het draaiboek. Dit gebeurt onder regie van het RIVM-CvB.
- In opdracht van het RIVM-CvB zal een referentiefunctie ingericht worden voor de NIPT. De referentiefunctie is verantwoordelijk voor de kwaliteitsborging van de NIPT uitvoering bij de screeningslaboratoria.
- Counselors die zwangeren informatie geven over prenatale screening op down-, edwards- en patau'syndroom (inclusief de NIPT), dienen te beschikken over een opleiding die aan landelijk vastgestelde eisen voldoet. Bestaande overeenkomsten zullen waar nodig aangepast moeten worden.
- Het organiseren van bijeenkomsten deskundigheidsbevordering blijft nodig en moet inhoudelijk worden aangepast.

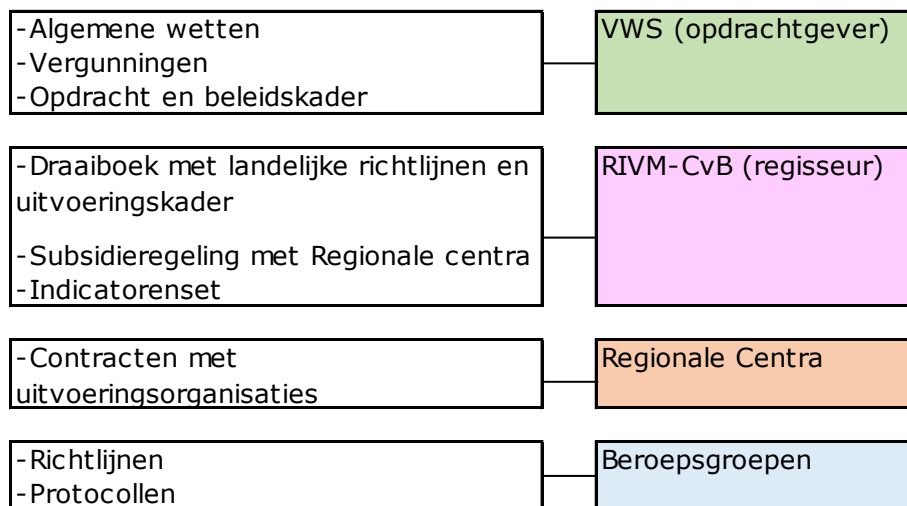
Om kwaliteitsbeleid uit te kunnen voeren moeten:

- de juiste kwaliteitsinstrumenten worden ingezet (paragraaf 6.1);
- zijn landelijke kwaliteitseisen van belang voor een transparante en uniforme uitvoering (paragraaf 6.2);
- is de borging van de kwaliteit belegd bij verschillende organisaties die allen een eigen rol en taak hebben binnen de keten van prenatale screening (paragraaf 6.3);
- is deskundigheidsbevordering onderdeel van de kwaliteitsborging paragraaf 6.4.

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op het huidige kwaliteitsbeleid rondom de NIPT, en wordt vooruitgeblikt op toekomstige veranderingen; NIPT in de reguliere screening. Het huidige en toekomstige kwaliteitsbeleid van de combinatietest wordt beschreven in hoofdstuk 11 Combinatietest.

6.1 Kwaliteitsinstrumenten

Bij de screening zijn diverse instrumenten beschikbaar (vaak formele documenten) die door beroepsorganisaties worden gebruikt om eisen, taken en verantwoordelijkheden vast te leggen en te reguleren. Wet- en regelgeving vormen de kaders waarbinnen de beroepsorganisaties dienen te werken. Het RIVM-CvB heeft een subsidieregeling met de Regionale Centra waarmee afspraken zijn vastgelegd. Met contracten, het draaiboek en richtlijnen worden afspraken verder vastgelegd. In figuur 3 wordt per organisatie toegelicht welke instrumenten van toepassing zijn.



Figuur 3: Kwaliteitsinstrumenten screening.

6.1.1 Wet- en regelgeving

Voor screening op down-, edwards-, en patausyndroom met de NIPT is en blijven de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) en de Wet op bijzondere medische verrichtingen (Wbmv) van toepassing. Verder geldt dat alle zorgverleners en organisaties betrokken bij deze screening moeten voldoen aan de voor de gezondheidszorg geldende wetten, zoals de Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (wet BIG), de Wet Kwaliteit, klachten en geschillen Zorg (Wkkgz), de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (Wgbo) en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG).

WBO

Via de WBO stelt de overheid kwaliteitseisen aan het bevolkingsonderzoek en de organisaties die het uitvoeren. Dit om de te onderzoeken personen te beschermen tegen de risico's van screenen. Om te mogen screenen op down-, edwards- en patausyndroom met de NIPT is een WBO-vergunning nodig. De Regionale Centra zullen de WBO-vergunning moeten aanvragen (zie ook hoofdstuk 4 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden).

Wbmv

De uitvoering van de NIPT is voorbehouden aan instellingen die een vergunning hebben voor klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering op grond van de Wet op bijzondere medische verrichtingen.

Wet BIG

Het afnemen van bloed door venapunctie voor de NIPT is een voorbehouden handeling volgens de Wet BIG. Bloedafname mag daarom alleen door zorgverleners die daartoe bevoegd zijn worden uitgevoerd. De Wet BIG voorziet ook in de mogelijkheid dat voorbehouden handelingen in opdracht van een volgens de Wet BIG bevoegde zorgverlener kunnen worden uitgevoerd door anderen (artikel 35 en 38 Wet BIG). De opdrachtnemer dient wel aantoonbaar bekwaam te zijn in het uitvoeren van de voorbehouden handeling en dient aanwijzingen van de opdrachtgever op te volgen. De opdrachtgever moet die aanwijzingen als dat redelijkerwijs nodig is geven en moet toezicht kunnen houden en zo nodig kunnen ingrijpen.

Wkkgz

Iedere zorgaanbieder moet goede zorg leveren, zoals opgenomen in de Wkkgz. De Wkkgz schrijft voor welke maatregelen zorgaanbieders moeten nemen om de kwaliteit van de zorg te borgen. De invulling van deze maatregelen worden in protocollen, richtlijnen en kwaliteitsvoorwaarden door de zorgaanbieders zelf vastgelegd. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) houdt toezicht op de naleving van de Wkkgz.

Wgbo

In de Wgbo staat het recht van de zwangere op informatie beschreven als ook het recht om niet te weten, indien zij dit te kennen geeft. Middels communicatie en voorlichting wordt informatie verstrekt aan de zwangere over de screening, als zij dat wenst (zie hoofdstuk 5 Communicatie en voorlichting). De zwangere mag niet door de zorgverlener aan een ongevraagd, vanzelfsprekend en dwingend aanbod van prenataal screeningsonderzoek blootgesteld worden. De zwangere heeft uiteraard te allen tijde het recht haar deelname aan de screening alsnog te stoppen. In het draaiboek prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en structureel echoscopisch onderzoek zijn de randvoorwaarden voor counseling beschreven. In paragraaf 6.4 wordt verder ingegaan op de kwaliteitsaspecten rondom voorlichting van counselors aan zwangeren.

Privacy wetgeving

Privacy is vastgelegd in verschillende wetten en verdragen. In de AVG staan regels om de privacy van burgers te beschermen. Daar hoort ook de Meldplicht Datalekken bij. De uitvoering van de NIPT en de verwerking van persoonsgegevens (onder andere in Peridos) gebeurt volgens de regels van de AVG. De rechten van de betrokkenen worden gewaarborgd. Een onderdeel dat nog verder uitgewerkt zal moeten worden is de mogelijkheid voor mensen om hun eigen gegevens in te zien via een cliëntenportaal (zie verder paragraaf 7.6).

Toestemming screening

In de huidige situatie valt de deelname aan de NIPT nog onder wetenschappelijk onderzoek. Voor het gebruik van persoonsgegevens, het bewaren van het bloed en inzicht in follow-up gegevens van de zwangere voor wetenschappelijk onderzoek is schriftelijke toestemming van de zwangere vereist.

Als de NIPT geen onderdeel meer is van wetenschappelijk onderzoek en wordt opgenomen in het prenatale screeningsaanbod, dan verandert de toestemmingsregeling. De NIPT (en de counseling) zijn onderdeel van de screeningszorg waarvoor er een behandelingsovereenkomst met de zwangere bestaat. Gegevens en lichaamsmaterialen (bloed) die nodig zijn voor de uitvoering van die behandelingsovereenkomst mogen gebruikt worden zonder dat daarvoor expliciete toestemming van de zwangere nodig is. Als de zwangere heeft gekozen voor deelname aan de screening kiest zij daarmee ook voor het gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal voor die screening. De zwangere moet daarbij in staat worden gesteld een geïnformeerde keuze te maken over deelname. De zwangere kan ook kiezen voor screening op nevenbevindingen. Ook daarvoor geldt dat de zwangere goed geïnformeerd wordt over de nevenbevindingen en de keuzemogelijkheden.

Bij de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma zal bepaald worden hoe lang het bloed opgeslagen mag blijven onder welke voorwaarden.

Voor het gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal voor andere doeleinden dan het primaire proces van zorgverlening, zoals wetenschappelijk onderzoek, gelden de huidige kaders zoals beschreven in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst en de AVG, waarbij het vragen van toestemming het uitgangspunt is. Op termijn zal mogelijk ook de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal gaan gelden. Bij de implementatie van de NIPT wordt met die toekomstige wet, zoveel als mogelijk, rekening gehouden.

Aanbestedingswet

Onderdeel van de invoering van de NIPT is het uitvoeren van diverse aanbestedingen (hoofdstuk 9 Aanbestedingen NIPT). Organisaties betrokken bij de aanbestedingen zijn onder andere het RIVM-CvB en de Regionale Centra. De Aanbestedingswet 2012 is van toepassing.

6.1.2*Contracten, draaiboek en richtlijnen*

Binnen het prenatale screeningsprogramma sluiten de Regionale Centra Prenatale Screening contracten met de uitvoerende partijen voor de screening op down-, edwards- en patau syndroom en het SEO, zoals counselors, laboratoria en echoscopisten. In deze contracten worden afspraken vastgelegd onder andere over de landelijke kwaliteitseisen. Het RIVM-CvB speelt hierin een faciliterende rol.

In het draaiboek staan praktische aanwijzingen over de uitvoeringsaspecten in het verlengde van de landelijke kwaliteitseisen.

Ten behoeve van de implementatie van de NIPT zullen de Regionale Centra ook contracten gaan sluiten met de organisaties die de NIPT

gaan uitvoeren. Van belang is dat in contracten met de verschillende partijen o.a. duidelijke afspraken worden vastgelegd over kwaliteitseisen ten aanzien van de levering van diensten of producten, en service en onderhoud. Daarnaast dient het Platform Regionale Centra de landelijke werkwijze waar nodig aan te passen.

Richtlijnen beroepsgroepen

De NVOG, KNOV en BEN ontwikkelen en onderhouden richtlijnen en protocollen waarin de professionele standaard en verantwoorde zorg voor hun beroepsgroep staan beschreven. Delen van deze richtlijnen en protocollen zijn van toepassing op het prenatale screeningsprogramma en zullen t.a.v. de implementatie van de NIPT waar nodig aangepast moeten worden.

De NVOG heeft een kwaliteitsnorm NIPT 2019 opgesteld en de Kwaliteitsnorm Prenatale screening naar aangeboren afwijkingen. Ook deze normen zullen waar nodig aangepast moeten worden.

6.2 Kwaliteitseisen

Het RIVM-CvB stelt landelijke kwaliteitseisen vast na advisering door de Programmacommissie Prenatale Screening. Er wordt nagegaan welke eisen gewijzigd moeten worden voor de NIPT bij de invoering in het reguliere screenings programma.

6.2.1 Kwaliteitseisen prenataal screeningsprogramma

Binnen het programma prenatale screening gelden landelijke kwaliteitseisen voor de uitvoering van de counseling en de screeningstesten. De kwaliteitseisen voor counseling zijn opgenomen in het draaiboek. Hier zijn beperkte aanpassingen nodig.

Kwaliteitseisen voor de uitvoering van de NIPT als screeningstest moeten worden opgesteld.

Kwaliteitseisen counselor

In het draaiboek zijn kwaliteitseisen opgenomen voor de counselor. Het RIVM-CvB zal onderzoeken welke eisen gewijzigd moeten worden en wat de eventuele gevolgen hiervan zijn.

Kwaliteitseisen gehele NIPT traject van bloedafname tot uitslag

De drie UMC's (TRIDENT-2) hebben eigen kwaliteitseisen voor de uitvoering van de NIPT. Om specifieke kwaliteitseisen voor de uitvoering van de NIPT te formuleren zal het RIVM-CvB tijdens de implementatie van de NIPT in het reguliere programma een projectgroep kwaliteit NIPT inrichten, waarin afgevaardigden uit het veld deelnemen (hoofdstuk 4 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden). Deze projectgroep heeft als doel het kwaliteitsbeleid voor de NIPT op te zetten. De belangrijkste taken zijn het onderzoeken welke kwaliteitseisen er al voor de NIPT beschikbaar en bruikbaar zijn, en welke kwaliteitseisen nog ontbreken en dus opgesteld moeten worden. Daarbij zal ook nagegaan worden welke partijen deze kwaliteitseisen opstellen. Adviezen van de projectgroep kwaliteit NIPT worden ter bespreking voorgelegd aan de Programmacommissie. De Programmacommissie adviseert het RIVM-CvB, welke uiteindelijk besluit.

Belangrijke onderwerpen die in kwaliteitseisen moeten worden vastgelegd zijn bijvoorbeeld:

- Dat organisaties die verantwoordelijk zijn voor de bloedafname een voorraadbeheersysteem hebben t.b.v. registratie van de logistieke stromen van de bloedafnamesets;
- De termijn waarbinnen afgenomen bloed verstuurd moet zijn naar het laboratorium, inclusief afspraken over het aanleveren van bloed tijdens de feestdagen;
- De wijze waarop het afgenomen bloed verstuurd wordt vastgelegd in het contract tussen de organisatie die het transport verzorgt (koeriers dienst/medische post), en de bloedafnamelocaties;
- De omgang met data, data-analyse, volgens een uniforme werkwijze;
- De interpretatie van resultaten en follow-up;
- De termijn waarbinnen de uitslag bekend is en wie de uitslag terugkoppelt;
- Onder andere onderhoud van de apparatuur;
- Waar bloed en data worden opgeslagen, hoe lang, et cetera.;
- Monitoring en evaluatie.

6.3 Kwaliteitsborging

6.3.1

Kwaliteitsborging prenataal screeningsprogramma

Het RIVM-CvB besluit, na advies van de Programmacommissie Prenatale Screening, welke landelijke afspraken en eisen nodig zijn om de kwaliteit te borgen. Het Platform Regionale Centra borgt de afstemming tussen de Regionale Centra en daarmee de landelijke kwaliteit en uniformiteit door het formuleren en beheren van de uitgangspunten zoals hieronder beschreven. Dit wordt ook zo voor de NIPT uitgevoerd.

Hierbij zijn de onderstaande uitgangspunten van toepassing:

- De Regionale Centra zijn verantwoordelijk voor de kwaliteitsbewaking op regionaal niveau en ze zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de kwaliteitsborging op landelijk niveau. Voor de NIPT sluiten zij contracten met de uitvoerende partijen en houden zij als WBO-vergunninghouder toezicht op de naleving van de overeenkomsten. De Regionale Centra toetsen of de uitvoering van de prenatale screening aan deze kwaliteitseisen voldoet.
- De opleidingsinstituten verantwoordelijk voor scholing over counseling worden door de Regionale Centra getoetst aan kwaliteitseisen. Bij de afsluiting van contracten wordt gecontroleerd of de uitvoerende partijen voldoen aan deze scholingseisen (zie verder paragraaf 6.4).
- Om de kwaliteit van het hele traject van de NIPT te borgen zal tijdens de implementatie nagegaan worden welke eisen er aan de uitvoerende organisaties gesteld moeten worden ten aanzien van kwaliteitssystemen, bijvoorbeeld zoals inTRIDENT-2 waarin de ISO15189 accreditatie¹ geldt.

¹ In deze ISO norm staan kwaliteitseisen voor het medisch laboratorium gespecificeerd, bijvoorbeeld het werken met gekalibreerde apparatuur en het verplicht meedoen aan ringonderzoeken.

- Bloedafnamelocaties kunnen werken met onderaannemers, mits de onderaannemer aantoonbaar bekwaam is in het afnemen van het bloed via venapunctie (zie paragraaf 3.2.2 en paragraaf 6.1.1).
- De screeningslaboratoria die de NIPT gaan uitvoeren zijn verantwoordelijk voor de kwaliteitsborging van de analyses. Hiertoe hebben zij goed opgeleide uitvoerders nodig, die ze zelf toetsen aan de kwaliteitseisen voordat een contract met ze wordt afgesloten. Daarnaast hebben zij laboratorium apparatuur, reagentia en de bijhorende software voor de uitvoering van de NIPT nodig die voldoen aan de verordening 2017/746 medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek.
- In verband met wetgeving en kwaliteit (validatie) is het van belang dat apparatuur alleen gebruikt wordt voor de prenatale screening.
- De werkomgeving, de analyseapparatuur, inclusief de reagentia en software en de te gebruiken database (het laboratorium informatie management systeem, inclusief koppeling met Peridos) dienen te voldoen aan landelijk vastgestelde eisen, zoals eisen aan uniformiteit (b.v. in interpretatie uitslag) en kwaliteit.

Binnen het prenatale screeningsprogramma zal de kwaliteit en het monitoren van de screeningslaboratoria NIPT geborgd worden door de organisatie die de referentiefunctie vervult.

6.3.2 *Referentiefunctie*

De referentiefunctie heeft een belangrijke coördinerende, faciliterende, sturende en signalerende rol binnen een screeningsprogramma. Daarnaast heeft de referentiefunctie de taak om zorg te dragen dat het kwaliteitsbeleid op een uniforme manier wordt uitgevoerd en de continuïteit geborgd is.

Tijdens de implementatie van de NIPT zal de referentiefunctie verder vormgegeven worden. Belangrijke uitgangspunten voor de inrichting van de referentiefunctie zijn:

- Het borgen van de kwaliteit en uniformiteit van de uitvoering van de NIPT, door middel van benchmarking van resultaten en terugkoppeling naar de screeningslaboratoria.
- Adviserende rol spelen richting RIVM-CvB en de Programmacommissie Prenatale Screening, optimalisatie en eventuele aanpassingen relevant voor het screeningsprogramma.
- Een link leggen met internationale organisaties die zich ook bezig houden met de NIPT.

Verder zijn de volgende randvoorwaarden van toepassing:

- Een neutrale onafhankelijke positie ten opzichte van de uitvoerende organisaties en beroepsgroepen. Het uitvoeren van de NIPT is geen onderdeel van de taak, maar wel is praktijkervaring nodig met de laboratoriumtechnieken;
- Een hoog kwaliteitsniveau van wetenschappelijke kennis en een gezaghebbende positie binnen het prenatale screeningsveld;
- Kennis in huis over prenatale screening, laboratoriumtechnieken voor de NIPT, kwaliteitssystemen binnen screeningslaboratoria, kennis over de relevante laboratoriumapparatuur voor de NIPT

- (i.h.k. van aanbestedingen, validatie, implementatie), bio-informatica en een rol in het signaleren van relevante ontwikkelingen rondom de NIPT (medisch en technisch);
- Het onderhouden van een (inter)nationaal netwerk om relevante ontwikkelingen te volgen over de NIPT en kennis uit te wisselen met dit netwerk;
 - Verantwoording afleggen, gevraagd en ongevraagd advies geven en het ondersteunen van het RIVM-CvB bij het beantwoorden van vragen uit de politiek en maatschappij;
 - Continuïteit en uniforme kwaliteit borgen;
 - Signalerings- en adviesrol bij calamiteiten;
 - Benchmarken van resultaten, met behulp van de landelijke indicatoren, t.b.v. vergelijken van prestaties van de screeningslaboratoria;
 - Een coördinerende en faciliterende taak ten aanzien van nevenbevindingen, in het geval dat naast screening op down-, edwards-, en patausyndroom met de NIPT ook de nevenbevindingen onderdeel blijven van de reguliere screening.

6.4 Deskundigheidsbevordering

Onder deskundigheidsbevordering verstaan we het geheel van activiteiten gericht op het in stand houden en vergroten van de bekwaamheid van beroepshalve bij de screening en aansluitende zorg betrokken verloskundig zorgverleners.

Uitgangspunten

Het RIVM-CvB zet zich, in afstemming met beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties, uitvoeringsorganisaties en opleidingsinstituten, bewust in voor een passend aanbod van deskundigheidsbevordering gericht op het screeningsperspectief en het landelijke draaiboek en beleidskader. Daarbij hanteert het RIVM-CvB de volgende uitgangspunten. Het RIVM-CvB:

- Legt de verantwoordelijkheid voor deskundigheidsbevordering in een lopend, regulier programma in principe bij beroepsgroepen, beroepsverenigingen en uitvoeringsorganisaties. Bij innovaties en bij het opzetten van een nieuw programma neemt het RIVM-CvB als landelijk regisseur meer verantwoordelijkheid, zie verder hoofdstuk 4 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden.
- Zorgt voor het verstrekken van informatie over het screeningsperspectief en het beschikbaar stellen van landelijke programma-specifieke draaiboeken en beleidskaders.
- Informeert beroepsgroepen, beroepsverenigingen, uitvoeringsorganisaties en opleidingsinstituten over implementatie van een nieuw bevolkingsonderzoek en over innovaties in bestaande programma's.
- Stimuleert en bewaakt de landelijke uniformiteit, juistheid en volledigheid van de inhoud van de deskundigheidsbevordering bij implementatie van een nieuw programma en bij innovaties.
- Stimuleert en bewaakt of de inhoud van de deskundigheidsbevordering voldoet aan de landelijke programma-specifieke draaiboeken en beleidskaders bij implementatie van een nieuw programma en bij innovaties.

- Zorgt ervoor dat activiteiten gericht op deskundigheidsbevordering zoveel mogelijk aansluiten bij geldende systemen van bij- en nascholing, van accreditatie van de verschillende betrokken beroepsgroepen.
- Overlegt met de werkgroep voorlichting & deskundigheidsbevordering en de Programmacommissie van het betreffende bevolkingsonderzoek over de inhoud en organisatie van de deskundigheidsbevordering.

Ervaringen bij de invoering van TRIDENT-2 studie

Voor de invoering van de NIPT in het kader van de TRIDENT-2 studie is een plan van aanpak voor de deskundigheidsbevordering bij counselors gemaakt en uitgevoerd.

Hiervoor zijn er bijscholings-bijeenkomsten georganiseerd onder verantwoordelijkheid van de Regionale Centra. Het RIVM-CvB was hierbij verantwoordelijk voor de ontwikkeling van een kwalitatief goede basis-bijscholingsmodule die de Regionale Centra konden inzetten tijdens de bijscholingsavonden.

Tevens moesten alle counselors voor start van de TRIDENT-2 studie de Digitale Individuele Nascholing Prenatale Screening (DIN) maken. De DIN bestond uit theoretische informatie over onder andere de verschillende screeningstesten, de interpretatie van de uitslagen en het counselen. De DIN werd afgesloten met een toets. Eind 2017 en in 2018 hebben counselors een vaardigheidstraining gevolgd. Deze training is ontwikkeld door de huidige opleidingsinstituten voor counseling prenatale screening.

Als hulpmiddel voor counselors is voor invoering van de TRIDENT-2 studie een gespreksleidraad ontwikkeld. Het doel van de gespreksleidraad was dat counselors weten welke informatie zij over de TRIDENT-2 studie moeten geven in de counseling over de screening. Daarnaast is een informatiekaart ontwikkeld. Deze kaart kan tijdens het counselingsgesprek op tafel liggen en daarbij met o.a. beelden helpen bij het uitvoeren van de counseling. Op de website van het RIVM en de website www.meerovernipt.nl is in afstemming actuele informatie gezet.

Deskundigheidsbevordering bij invoering NIPT regulier programma

Bij de implementatie van de NIPT in het regulier screeningsprogramma moet samen met de project- en werkgroep voorlichting & deskundigheidsbevordering een plan betreffende deskundigheidsbevordering opgesteld en uitgevoerd worden voor alle counselors met een contract bij een Regionaal Centrum (circa 2700 counselors). Belangrijk daarbij is welke bijscholing counselors al hebben gehad voor aanvang van de NIPT in het kader van de TRIDENT-2 studie en waar nu nog behoefte aan is.

Via de betrokken beroepsgroepen kan de behoefte aan deskundigheidsbevordering gepeild worden onder counselors.

Inhoudelijk moet de deskundigheidsbevordering in ieder geval aandacht besteden aan:

- Het maken van een geïnformeerde keuze over wel of geen deelname aan de screening;

- Het counselen over nevenbevindingen;
- De beperkingen van de test;
- Aanpassingen in de informatiehuishouding die gevolgen hebben voor de werkwijze van de counselors;
- Nieuwe richtlijnen en kwaliteitseisen en de veranderingen in de kwaliteitsborging;
- Organisatie van de counseling waarvan uit kwaliteitstoetsing blijkt dat dit verbeterd kan worden, te denken valt aan: schriftelijk bevestigen van de NIPT uitslag, een correcte verwijzing bij posttest counseling, de taak van de klinisch geneticus en het doorgeven van een ongunstige uitslag.

Er wordt daarbij zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de bestaande middelen voor bij- en nascholing, zoals de regionale bijscholingsbijeenkomsten bij de Regionale Centra en de geaccrediteerde e-learning voor counselors, die geactualiseerd zal worden. Dit geldt ook voor overige scholingen, het draaiboek, de gespreksleidraad en de informatiekaart. Daarnaast zal met de project- en werkgroep nagegaan worden of andere betrokken professionals (o.a. labmedewerkers, klinisch genetici) bijgeschoold moeten worden.

7 Informatiehuishouding

De informatiehuishouding vormt de infrastructurele basis voor het op een adequate wijze uitvoeren van het primaire proces van het programma, de kwaliteitsborging en monitoring en evaluatie van de screening en aansluitende zorg (handelingsopties). Hiertoe dienen gestructureerd data met betrekking tot de gescreende zwangere vrouwen, uitkomst van de test en andere relevante data te worden geregistreerd, uitgewisseld en geanalyseerd. De centrale vraag in dit hoofdstuk is: welke veranderingen in de informatievoorziening zijn nodig om een succesvolle opname van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma mogelijk te maken.

Conclusie

De invoering van de NIPT als onderdeel van het reguliere screeningsaanbod heeft consequenties voor de informatiehuishouding.

De belangrijkste activiteiten zijn:

- Er dient een GegevensbeschermingsEffectBeoordeling (voorheen Privacy Impact Assessment) te worden opgesteld;
- Er dienen verwerkersovereenkomsten te worden opgesteld of aangepast en te worden vastgesteld;
- Er dient een werkproces ontworpen te worden voor het aanbieden van de NIPT voor zwangeren zonder BSN;
- Peridos, denk aan
 - Het aanpassen van de lab-workflow, zodat deze werkt met de nieuwe laboratoria;
 - Inbouwen formulier voor bloedafnamelocaties;
 - Inbouwen functionaliteit voor het betalingsproces;
 - Actualiseren van de rapporten in de rapportageomgeving;
 - Het uitbreiden van functies in het cliëntenportaal;
- Laboratorium informatiesystemen (LIMS), denk aan
 - Inrichten van LIMS-en bij de laboratoria;
- Verloskundig informatiesystemen (VIS)
 - Het opslaan en tonen van de uitslagbrief uit Peridos;
- Aanpassen en ontwikkelen van koppelingen tussen informatiesystemen, denk aan:
 - Verdere desktopintegratie tussen VIS-en en Peridos;
 - Aanpassen / implementeren koppelingen Peridos-LIMS en vice versa;
 - Koppeling voor uitslagbrief van Peridos naar VIS;
- Opleiding c.q. instructies voor het werken met de aangepaste systemen.

Door programma brede ontwikkelingen rondom de informatiehuishouding zijn in dit hoofdstuk al enkele plannen verder uitgewerkt. Hoofdstuk 7 is daarom uitgebreider dan de andere hoofdstukken.

In de volgende paragrafen wordt ingegaan op de uitgangspunten (paragraaf 7.1), afbakening (paragraaf 7.2) en randvoorwaarden

(paragraaf 7.3) die gehanteerd zijn in dit hoofdstuk over de informatiehuishouding. Dan volgt een korte toelichting op Peridos (paragraaf 7.4), het huidige informatiesysteem dat de uitvoering van de screening ondersteunt. De twee daaropvolgende paragrafen beschrijven de huidige situatie (paragraaf 7.5) van de informatiehuishouding (de NIPT in onderzoekssetting) en de gewenste situatie (paragraaf 7.6) (de NIPT als onderdeel van de reguliere screening). Als uitkomst van de analyse van de transitie van huidige naar gewenste situatie, wordt een serie optimalisaties in de informatiehuishouding beschreven (paragraaf 7.7).

7.1 Uitgangspunten

7.1.1 Algemene principes

Het RIVM-CvB hanteert als uitgangspunt voor de bevolkingsonderzoeken de publieke waarden: kwaliteit, bereikbaarheid en betaalbaarheid. Dit laat zich voor de informatievoorziening vertalen naar:

- Elektronische gegevensoverdracht, bij voorkeur op basis van vigerende standaarden. Recente ontwikkelingen vanuit de overheid versterken de noodzaak van gestructureerde, elektronische gegevensoverdrachten. Dit houdt in dat er zoveel mogelijk sprake is van uniforme definities en gegevensvastlegging (eenheid van taal) door alle betrokkenen, bij voorkeur gestructureerd (protocol) en (internationaal) gecodeerd;
- Eenmalige gegevensvastlegging in het bronsysteem: eenmalige vastlegging en meervoudig gebruik. Dit is een principe dat wordt uitgedragen door het landelijke programma Registratie aan de Bron²;
- Juridische én beveiligingsaspecten (zoals privacy en toegang tot gegevens) moeten goed geregeld zijn en voldoen aan vigerende wet- en regelgeving. Dit geldt in het bijzonder voor de AVG, de norm NEN7510_2017 (en normen NEN7512 en 7513 waar van toepassing) en Wet aanvullende bepalingen verwerking persoonsgegevens in de zorg (Wabvpz).

7.1.2 Principes bij deze uitvoeringstoets

In het kader van de uitvoeringstoets zijn daarnaast de volgende aanvullende uitgangspunten gedefinieerd:

- Er dient geen expliciete toestemming gevraagd te worden voor het uitwisselen van bijzondere persoonsgegevens in de keten ten behoeve van het screeningsproces;
- Cliënten zonder BSN moeten ook de NIPT aangeboden krijgen, waarbij het de voorkeur verdient om dit niet met alternatieve werkprocessen in te richten, maar met behulp van de reguliere informatievoorziening;
- Daar waar relevant worden optimalisaties in (de informatievoorziening van) het huidige proces meegenomen. Dit zijn optimalisaties die bijdragen aan de kwaliteit van de uitvoering, maar zeker ook optimalisaties in de dienstverlening aan de cliënt of optimalisaties in het gebruik van de informatievoorziening door de zorgverleners;

² <https://www.registratieaandebron.nl/>

- Er wordt ingezet op een cliëntenportaal voor het digitaal aanbieden van functies. Gedacht kan worden aan inzage van de status van de NIPT-aanvraag en inzage in de uitslagbrief. De aanname hierbij is dat een basisopzet van een cliëntenportaal in 2020 beschikbaar komt om te voldoen aan de Wabvpz ("inzage mijn dossier" en functie "wie zag mijn dossier");
- Daar waar technologische keuzes gemaakt moeten worden, wordt in principe gekozen voor bewezen technologie.

7.2 Afbakening

Met de hiernavolgende uitspraken wordt gedefinieerd welke onderdelen wel en welke niet als onderdeel worden geïnterpreteerd van de opdracht om de informatievoorziening in te richten voor de NIPT in screeningssetting.

- De functie 'informatiehuishouding' wordt geïnterpreteerd als het geheel aan regels, mensen en middelen benodigd om de informatie tijdig, correct en veilig beschikbaar te stellen ten behoeve van het screeningsproces en afgeleiden daarvan;
- Hieronder vallen derhalve verschillende aspecten van informatievoorziening, zoals op de niveaus van wet- en regelgeving, beleid, proces, informatie, applicatie en infrastructuur;
- Het actualiseren van de indicatoren en de monitor blijft in dit hoofdstuk buiten beschouwing. Dit wordt verder beschreven in het hoofdstuk 8 Monitoring en evaluatie;
- De inrichting dan wel optimalisatie van het proces van de eigen betaling door de zwangere vrouw valt binnen de scope van deze uitvoeringstoets. Daarnaast onderzoekt het ministerie van VWS een andere financieringssysteem voor het prenatale screeningsprogramma. Als een andere financieringssysteem wordt ingevoerd heeft dat substantiële consequenties voor de inrichting van de informatievoorziening; een compleet nieuw in te richten financiële module als onderdeel van Peridos kan dan worden voorzien. Dit onderwerp valt buiten de scope van deze uitvoeringstoets, maar heeft wel raakvlakken met de afhandeling van de eigen betaling door de zwangere vrouw en betaling aan de laboratoria;
- De optimalisatie van het werkproces op de bloedafnamelocatie valt binnen de scope van deze uitvoeringstoets. Naar verwachting wordt een belangrijk deel hiervan al in de voorbereidende fase gerealiseerd. Deze verbetering sluit aan op het eerder genoemde principe van zoveel mogelijk gegevensoverdracht in elektronische vorm.

7.3 Randvoorwaarden

In deze paragraaf wordt aangegeven wat voorafgaand aan de inrichting van de informatievoorziening uitgewerkt moet zijn. De zorginhoudelijke protocollen dienen uitgewerkt te zijn alvorens de informatievoorziening passend ingericht kan worden. Denk aan:

- Een gedetailleerde uitwerking van de dataset;
- Het protocol met betrekking tot eventuele nevenbevindingen (afhankelijk van GR-advies en besluit minister);
- In- en exclusiecriteria.

7.4 Peridos

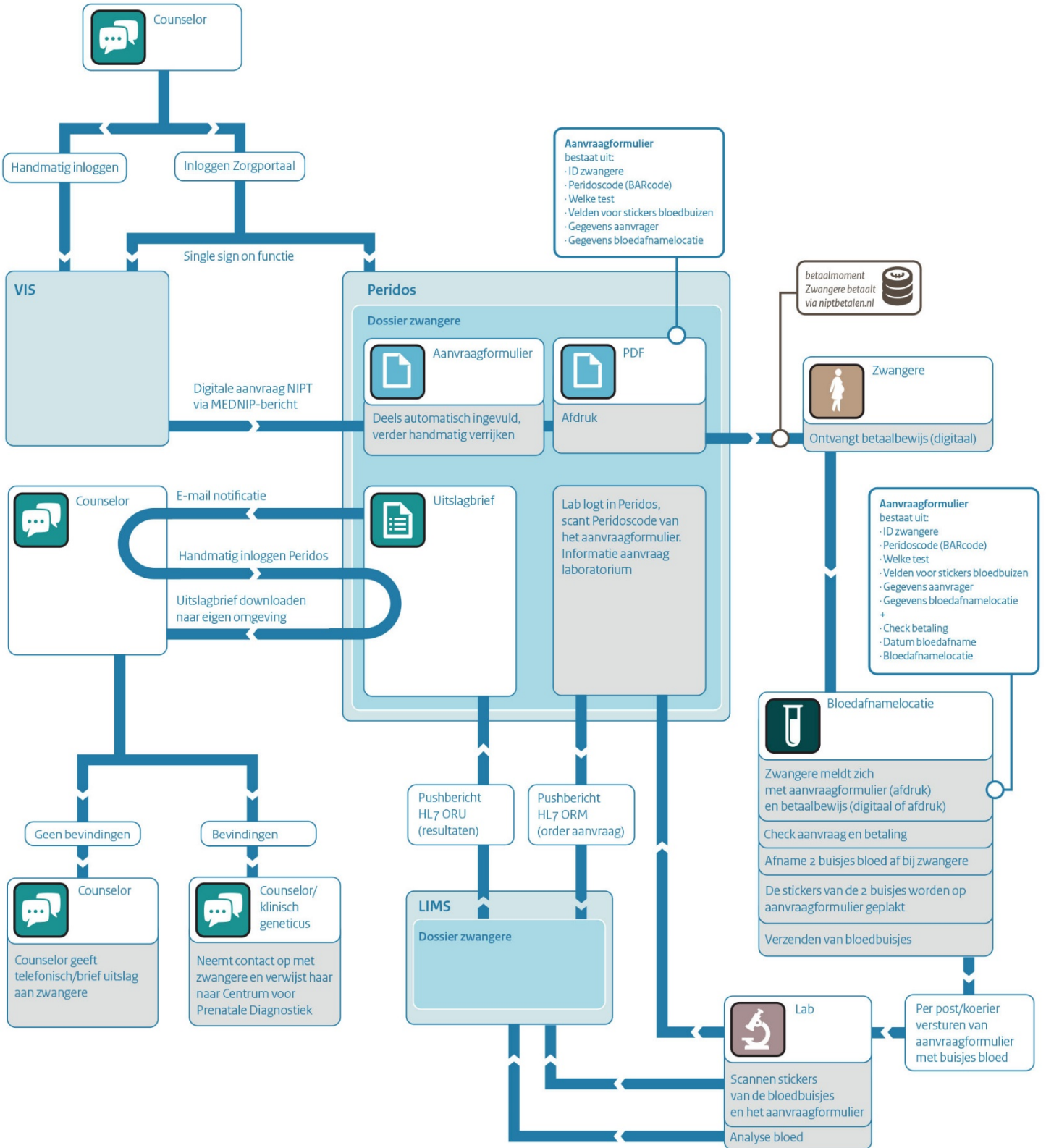
Vanuit het perspectief van het screeningsprogramma vormt het informatiesysteem Peridos het hart van de informatievoorziening. Peridos heeft de volgende doelen (zie www.peridos.nl):

- Ondersteuning van het primair screeningsproces door het verbeteren van de gegevensuitwisseling in de keten van de uitvoerenden van de screening en de bij de vervolgdagnostiek betrokken hulpverleners;
- Het beschikbaar hebben van gegevens ten behoeve van de kwaliteitsborging door de Regionale Centra;
- Het aggregeren van anonieme gegevens voor landelijke monitoring;
- Het beschikbaar stellen van in beginsel anonieme gegevens ten behoeve van de evaluatie van de prenatale screening en wetenschappelijk onderzoek;
- Het beheer van de contracten met de uitvoerenden.

Een overzicht van alle gegevens die geregistreerd worden in Peridos en aangeleverd dienen te worden is te vinden in de dataset (zie www.peridos.nl/dataset).

Huidige situatie

In figuur 4 staat de huidige samenhang tussen primaire processen, informatiesystemen en gegevensstromen voor de NIPT in onderzoekssetting, zoals aansluitend verder is toegelicht.



Figuur 4: Infographic Informatiehuishouding NIPT in onderzoekssetting.

7.4.1 *Rol van informatiehouding in het primaire proces*

In de onderstaande opsomming worden volgorde-lijk de stappen van het primaire screeningsproces beschreven, alsmede de onderdelen van de informatievoorziening (informatiesystemen, berichten, website, papieren formulieren, et cetera.) die een rol hebben om de betreffende processtap te ondersteunen.

- Counselen (*Verloskundig InformatieSysteem – VIS*);
- Aanvragen NIPT door counselor;
 - Digitale aanvraag NIPT (*VIS* en *Peridos*, d.m.v, zogenaamd *MEDNIP-bericht*);
 - Bij afronding van de digitale aanvraag wordt een papieren aanvraagformulier met een Peridos-code afgedrukt en meegegeven aan de zwangere;
- Betaling door zwangere vrouw (TRIDENT-2);
 - Eigen betaling (TRIDENT-2) wordt gedaan door de zwangere (website www.niptbetalen.nl);
 - Betalingsbewijs met een Peridos-code wordt afgedrukt of meegenomen op een smartphone;
- Bloedafname ten behoeve van de NIPT;
 - Check op betaling door controle formulieren aanvraag en betalingsbewijs;
 - Eén van de twee stickers van elk van de twee bloedbuisjes plakken op het aanvraagformulier;
 - Verrijken van het papieren aanvraagformulier met bloedafnamedatum en gegevens van de bloedafnamelocatie;
 - Fysiek versturen van het papieren aanvraagformulier en bloed;
- Analyse laboratorium NIPT;
 - Opvragen gegevens uit Peridos n.a.v. het scannen van de Peridos-code op het aanvraagformulier (push-bericht vanuit Peridos naar het Laboratorium Informatie Management Systeem (LIMS));
 - Scannen bloedbuisjes (LIMS);
 - Daadwerkelijke laboratorium-analyse;
 - Gegevens-analyse (*LIMS*);
- Communiceren uitslag & verwijzen;
 - Resultaten naar Peridos, evt. met verrijkende toelichting (van LIMS naar Peridos);
 - Genereren uitslagbrief (Peridos);
 - E-mail notificatie naar de aanvragend zorgverlener (Peridos);
 - Indien geen bevindingen: brief van zorgverlener aan zwangere (*VIS*);
 - Indien er wel bevindingen zijn, zijn er verschillende vervolgtrajecten mogelijk, onder andere afhankelijk van eventuele nevenbevindingen en welk laboratorium;
- Diagnostiek & (handelings)opties;
 - Het ontvangen van diverse uitkomstgegevens van de zwangerschap en geboorte;

7.4.2 *Rol van informatiehuishouding buiten het primaire proces*

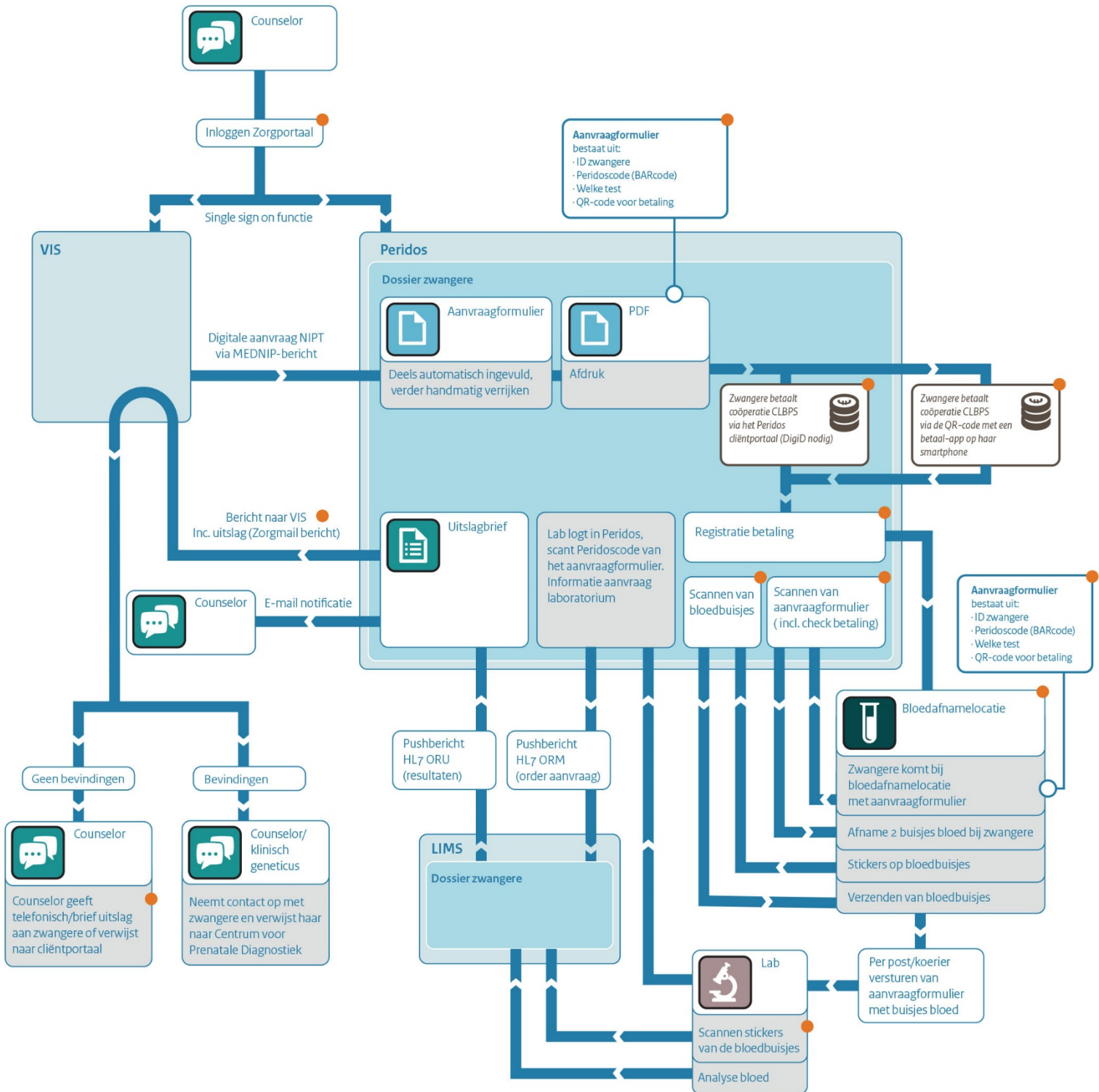
Naast een centrale rol in de ondersteuning van het primaire proces van de screening, heeft de informatiehuishouding een belangrijke functie in het ondersteunen van een aantal secundaire doelen. Dit betreffen:

- Kwaliteitsborging;
- Monitoring;
- Evaluatie;
- Wetenschappelijk onderzoek.

De rapportage-omgeving van Peridos (*Business Objects*) ondersteunt deze doelen.

7.5 Gewenste situatie

In figuur 5 staat de gewenste samenhang tussen primaire processen, informatiesystemen en gegevensstromen voor de NIPT in onderzoekssetting.



Figuur 5: Infographic Informatiehuishouding NIPT in Screeningssetting.

7.5.1 *Rol van informatiehouding in het primaire proces*

In de onderstaande opsomming worden volgorde-lijk de stappen van het primaire screeningsproces beschreven, alsmede de onderdelen van de informatievoorziening (informatiesystemen, berichten, website, papieren formulieren, et cetera.) die een rol hebben om de betreffende processtap te ondersteunen. **Dikgedrukt** zijn de verschillen met de huidige situatie weergegeven.

- Counselen (*Verloskundig InformatieSysteem*);
- Aanvragen NIPT;
 - Digitale aanvraag NIPT (*VIS en Peridos, d.m.v. zogenaamd MEDNIP-bericht*);
 - Bij afronding van de digitale aanvraag wordt een papieren aanvraagformulier (**met minder gegevens dan in de huidige situatie**) met een Peridos-code (**met QR-code**) afgedrukt en meegegeven aan de zwangere;
- Eigen betaling;
 - Eigen betaling wordt gedaan door de zwangere (scannen van QR-code);
 - Er hoeft géén betalingsbewijs (papier of digitaal) meer worden overlegd;
- Bloedafname ten behoeve van de NIPT;
 - Check op betaling (automatisch bij scannen Peridos-code op aanvraagformulier);
 - Het digitale aanvraagformulier verschijnt op het scherm (voor de snelheid op de bloedafnamelocatie blijft een papieren aanvraagformulier met Peridos-code bestaan, immers scannen gaat veel sneller dan het handmatig opzoeken van een zwangere in het systeem);
 - Digitaal verrijken aanvraagformulier (automatisch ingevuld);
 - Scannen barcodes van de twee bloedbuisjes (er worden géén stickers meer geplakt op het papieren aanvraagformulier);
 - Fysiek versturen papieren aanvraagformulier en bloed;
- Analyse laboratorium NIPT;
 - Opvragen gegevens uit Peridos n.a.v. het scannen van de Peridos-code op het aanvraagformulier (push-bericht vanuit *Peridos* naar *LIMS*);
 - Scannen bloedbuisjes (*LIMS*);
 - Daadwerkelijke laboratorium-analyse;
 - Gegevens-analyse (*LIMS*);
- Communiceren uitslag & verwijzen;
 - Resultaten naar Peridos, evt. met verrijkende toelichting (van *LIMS* naar *Peridos*);
 - Genereren uitslagbrief (*Peridos*);
 - **Uitslagbrief uit Peridos wordt digitaal verstuurd naar het VIS (Peridos naar VIS)**;
 - Eventueel: e-mail notificatie naar de aanvragend zorgverlener (*Peridos*), om te laten weten dat er nieuwe informatie in het *VIS* terecht is gekomen;

- Indien geen bevindingen: brief van zorgverlener aan zwangere (*VIS*);
- **Indien er wel bevindingen zijn, zijn er verschillende vervolgtrajecten mogelijk, onder andere afhankelijk van nevenbevindingen en welk laboratorium;**
- Diagnostiek & (handelings)opties;
 - Het ontvangen van diverse uitkomstgegevens van de zwangerschap en geboorte.

7.5.2 *Rol van informatiehuishouding buiten het primaire proces*

Hoewel er rapportdefinities in de rapportageomgeving aangepast dienen te worden om aan de wensen voor kwaliteitsborging, monitoring, evaluatie en wetenschappelijk onderzoek te blijven voldoen, vindt er geen fundamentele verandering plaats aan de inzet van *Business Objects* hiervoor.

7.5.3 *TRIDENT-1 studie*

Tijdens de eventuele implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma moet worden nagegaan hoe het primaire proces in te richten voor zwangere vrouwen die een medische indicatie hebben en mogelijk in aanmerking komen voor de NIPT. De inrichting van de informatiehuishouding moet hierop worden aangepast.

7.6 **Optimalisaties in de informatiehuishouding**

7.6.1 *Cliëntportaal Peridos*

In het kader van de Wet aanvullende bepalingen verwerking persoonsgegevens in de zorg (Wabvpz) is onderzocht wat er aan middelen benodigd is om een cliëntenportaal voor de zwangeren in Peridos te ontwikkelen. Met ingang van juli 2020 is het verplicht om burgers waarvan gezondheidsgegevens worden verwerkt, digitaal inzage te verstrekken in hun gegevens ("mijn dossier"), alsmede om de burger digitaal inzage te geven in de logging van het informatiesysteem ("wie zag mijn dossier").

De ontwikkeling van een basis cliëntenportaal is een programma-brede ontwikkeling die ondergebracht is bij de implementatie van het eerste trimester SEO. Aangenomen wordt dat dit portaal in 2020 wordt ingevoerd. Deze basisfunctionaliteit kan aangegrepen worden om ook andere diensten mee aan te bieden. Zo kan er binnen het kader van de NIPT voor gekozen worden om de status van de eigen betaling door de zwangere voor de uitvoering van de NIPT na te gaan in een dergelijk portaal, alsmede de status van de uitvoering van de NIPT en de uitslagbrief.

7.6.2 *Proces eigen betaling zwangere vrouw*

Bij het uitwerken van dit hoofdstuk informatiehuishouding van de uitvoeringstoets NIPT zijn verschillende processen tegen het licht gehouden om te bezien waar optimalisaties mogelijk zijn. Dit heeft ook plaatsgevonden met betrekking tot het proces van de eigen betaling door de zwangere die wenst deel te nemen aan de NIPT. Voor de uitwerking hiervan wordt verwezen naar bijlage 5.

Randvoorwaarde bij dit proces is dat een zwangere een smartphone heeft met een bankieren-app. Ingeschat wordt dat het bezit van een

smartphone bij de doelgroep gemeengoed is. Nader bepaald moet worden of het hebben van een bankieren-app dit ook is. Het lijkt verstandig om tevens een betaalfunctie aan te bieden in het portaal van Peridos en de optie met de QR-code te zien als extra dienstverlening. Een consequentie voor het organiseren van de betaalfunctie in samenhang met Peridos, is dat de helpdeskfunctie bij problemen met het betalen bij de Coöperatie Landelijk Beheer Prenatale Screening (CLBPS) terecht komt. Dit is een organisatorische wijziging, omdat de helpdesk van www.niptbetalen.nl tijdens TRIDENT-2 vanuit het MUMC wordt ingevuld.

Ook dienen de huidige diverse berichtenstromen met betaalbevestigingen voor de accountantscontroles onder de loep genomen te worden. Het lijkt erop dat dit eenduidiger kan worden georganiseerd door de centrale registratie in Peridos met bijbehorende rapportagemogelijkheden.

De analyse laat zien dat de volgende voordelen zijn te behalen:

- Cliëntvriendelijkheid: minder werk voor de zwangere;
 - niet handmatig hoeven invullen van Peridos-code (twee maal), e-mailadres opgeven, overnemen van het laboratorium uit het aanvraagformulier;
 - geen betaalbewijs hoeven meenemen en tonen;
 - eenvoudiger ter plekke kunnen betalen (nuttig indien de praktijk van de counselor ook bloed af kan nemen);
- Minder fouten;
 - door het ontbreken van handmatige invoer worden fouten in het proces voorkomen;
- Harde stop bij geen betaling;
 - indien bedoeld of onbedoeld niet betaald is, stopt het proces bij de bloedafnamelocatie; er wordt dan geen bloed afgenomen;
 - de zwangere kan eenvoudiger dan met de huidige website ter plekke alsnog betalen met behulp van haar smartphone;
- Correctere betaling aan de laboratoria;
 - door de inrichting van het voorgestelde proces, wordt precies en indien gewenst direct betaald wat door de laboratoria wordt uitgevoerd en hoeven de betaalgegevens niet – zoals in de huidige praktijk – één maal per jaar naast elkaar gelegd te worden om afwijkingen onderling te verrekenen;
- Beter overzicht over de betalingen ten behoeve van de accountantscontrole;
 - centrale registratie;
 - correcter;
 - rapportagemogelijkheden;

7.6.3 *Digitalisering bloedafnamelocatie*

Doordat de bloedafnamelocaties niet digitaal werken blijft een stuk van de workflow op papier en handmatig. Dit is foutgevoelig en er is geen digitaal overzicht over de status van de bloedafname. Dit is op te lossen door het digitalisering van de bloedafnameketen. Door de huidige suboptimale inrichting voldoet de organisatie bovendien niet volledig aan de door ISO15189 opgelegde norm waarbij het hele bloedafnameproces inzichtelijk moet zijn.

De in bijlage 6 verder uitgewerkte voorgestelde digitalisering vereenvoudigt de handeling rondom de bloedafname zelf.

7.6.4 *Uitslagbrief digitaal van Peridos naar VIS*

Op basis van een door het laboratorium aangeleverde uitslagcode worden, in een in Peridos opgeslagen template, een aantal standaard teksten in de uitslagbrief opgenomen. Eventueel kan het laboratorium nog een aanvullende of verklarende tekst meesturen die ook aan de brief wordt toegevoegd. In de huidige situatie kan een verloskundig zorgverlener aan het eind van de NIPT-keten de uitslagbrief inzien in Peridos en deze handmatig zelf archiveren, afdrukken, meegeven aan de cliënt, et cetera.

Het past in het uitgangspunt van elektronische gegevensoverdracht in de keten om de uitslagbrief uit Peridos digitaal te versturen naar het Verloskundig InformatieSysteem (VIS). Dat is servicegericht, want het beperkt het aantal handmatige handelingen, en draagt bij aan de privacy en informatiebeveiliging.

Het lijkt voor de hand te liggen om voor het transport van de uitslagbrief, net als voor de aanvraag, gebruik te maken van Zorgmail. Uitgezocht moet worden of het VIS de Zorgmail-box van de verloskundigenpraktijk kan uitlezen om de uitslag in het juiste dossier te verwerken, of dat de uitslagen naar een meer algemene mailbox moeten worden gestuurd. De uitslag kan naar het VIS worden gestuurd direct nadat de uitslagbrief in Peridos is gegenereerd. In ieder geval dienen de Zorgmail-adressen waarnaar de uitslag moet worden verstuurd in Peridos te worden geregistreerd.

Om het bericht te versturen zal er een berichtformaat moeten worden opgesteld met voldoende identificerende gegevens van de zwangere en zwangerschap. De uitslagbrief kan als bijlage worden opgenomen in dit bericht.

Een nadeel van deze manier van werken kan zijn dat er voor de verloskundig zorgverlener minder reden is om in Peridos in te loggen, wat echter wel nodig is om vast te leggen wanneer een uitslagbrief is ingezien.

Het blijft voorlopig zinvol om de notificatie te blijven versturen als er in Peridos een uitslag beschikbaar is. Mocht om wat voor reden het bericht niet aankomen of niet worden opgemerkt in het VIS, dan is er nog een extra attendering dat een uitslag beschikbaar is. Ook zal het wellicht in de praktijk zo zijn dat niet alle VIS-en op hetzelfde moment de functionaliteit hebben geïmplementeerd om de uitslagbrief digitaal te ontvangen en verwerken in het systeem.

7.6.5 *Rol Finance module in kwaliteitsborging*

Op het moment van schrijven wordt een andere wijze van het financieren van de prenatale screening onderzocht. Dat biedt kansen in het kader van de kwaliteitsborging en hiervoor zal tevens nieuwe functionaliteit in Peridos moeten worden ingebouwd (de zogenaamde Finance module). Dit is een optimalisatie in het complete screeningsprogramma, en valt buiten scope van deze uitvoeringstoets.

7.6.6 *Herijking rollen en rechten*

Het is niet aannemelijk dat er grote veranderingen gaan plaats vinden in de rollen en rechten zoals die op dit moment specifiek voor de NIPT in Peridos aanwezig zijn en zijn toegekend aan de verschillende gebruikersgroepen.

Op dit moment worden, specifiek voor de NIPT laboratoria, twee rollen toegekend:

- NIPT laboratorium medewerker;
- NIPT laboratorium specialist.

Ook als andere laboratoria de NIPT gaan uitvoeren kunnen deze rollen, eventueel met een kleine aanpassing in de rechten die deze rollen omvatten, worden behouden.

Aan de kant van de zorgverlener zullen dezelfde rollen worden gebruikt voor het doen van de lab-aanvraag en het inzien en downloaden (of idealiter het digitaal ontvangen) van de uitslag.

Indien nieuwe groepen toegang moeten gaan krijgen, zoals klinisch genetici, dan zal bekeken moeten worden welke functionaliteiten voor deze groepen ontsloten moeten worden. Op basis daarvan worden voor die groepen specifieke rollen ingericht. Dit is configuratie en hiervoor zijn geen aanpassingen benodigd in de softwarecode.

Een rol die wel wordt toegevoegd ten opzichte van de huidige situatie is de rol van de cliënt ten behoeve van de toegang tot het cliëntenportaal. Zoals eerder beschreven is de ontwikkeling en inrichting van dit portaal een programma-brede ontwikkeling. Toch is het nodig om ook voor de NIPT nader te bepalen of deze op dat moment bestaande rol herijking nodig heeft in verband met toegang tot gegevens en/of functies binnen het portaal.

7.6.7 *Uitkomstgegevens in Peridos*

De noodzaak om uitkomstgegevens van de zwangerschap in Peridos te verzamelen, wordt met de invoering van NIPT in de setting van reguliere screening alleen maar groter. Zonder deze gegevens is het niet mogelijk de sensitiviteit en specificiteit van de screening te bepalen en te verbeteren (monitoring en evaluatie). Er zal nader onderzocht moeten worden hoe we deze gegevens juridisch, procesmatig én technisch correct binnenkrijgen.

Het verzamelen van uitkomstgegevens van de zwangerschap in Peridos is al jaren een uitdaging en blijkt een lastig dossier te zijn. Ook vanuit het reguliere screeningsprogramma en de implementatie van de 13 wekenecho lopen er specifieke activiteiten om het verzamelen van uitkomstgegevens te verbeteren. Bekeken kan worden of het momentum van de implementatie van de NIPT in de reguliere screening gebruikt kan worden om enkele knelpunten weg te nemen.

7.6.8 *Workflow zwangeren zonder BSN*

Zwangeren zonder BSN worden op dit moment niet in Peridos opgenomen. Voor bijvoorbeeld het SEO is het daarmee niet gezegd dat er geen screeningsaanbod is, maar dan zijn hiervoor afwijkende (papieren) workflows die niet terug te vinden zijn in de statistieken die met Peridos worden opgeleverd. Binnen de TRIDENT-studies is de NIPT niet beschikbaar voor zwangeren zonder BSN. Voor de NIPT als regulier screeningsaanbod is het wenselijk om zwangeren zonder BSN de mogelijkheid te geven om deel te nemen aan de NIPT.

Er heeft een analyse plaatsgevonden om een oplossing te ontwerpen waarmee een digitale workflow met VIS-en, Peridos en LIMS-en geïmplementeerd zal worden. Zie voor de uitwerking hiervan bijlage 7. Dit heeft echter dusdanig ingrijpende consequenties in de informatiehuishouding dat is besloten om zwangere vrouwen zonder BSN die deel willen nemen aan de NIPT buiten Peridos te houden. Hiervoor dient een alternatief werkproces te worden ontworpen. Het

ontwerpen van het werkproces zal uitgevoerd worden tijdens de implementatie van de NIPT. Overigens is de verwachting dat het aantal vrouwen zonder BSN die de eigen betaling bijdrage voor de NIPT kunnen/willen betalen relatief beperkt is.

8 Monitoring en evaluatie

De uitvoering van de bevolkingsonderzoeken moet voldoen aan de door de overheid in dit verband gehanteerde publieke waarden: kwaliteit, bereikbaarheid en betaalbaarheid. De publieke waarden worden met behulp van monitors en evaluaties gemeten en geëvalueerd.

Conclusie

- Indicatoren voor de monitoring en evaluatie ontwikkeld voor de NIPT hoeven niet aangepast te worden.
- Verbeteren van de beschikbaarheid van follow-up gegevens is wel noodzakelijk zodat een goede kwaliteitsborging van het programma mogelijk is. Er zal een kortcyclisch monitor worden ingericht zodat indien nodig tijdig kan worden bijgestuurd tijdens de implementatie.
- Zolang de (follow-up) gegevens niet goed beschikbaar zijn, zijn evaluaties gedurende meerdere jaren nodig.

Monitoring

Monitoring is een periodieke activiteit gericht op het – zo goed als mogelijk – inzichtelijk maken van de kwaliteit, bereikbaarheid en betaalbaarheid van het programma. Het RIVM-CvB is verantwoordelijk voor de landelijke monitoring en laat deze normaliter jaarlijks uitvoeren. Met de monitors wordt de voortgang van de programma's bewaakt en worden mogelijke knelpunten (in de keten) gesignaleerd. Op deze manier kan tijdig worden bijgestuurd, maar kan ook verantwoording over het programma worden afgelegd aan het ministerie van VWS, de IGJ, het publiek en andere partners. Een onafhankelijke partij ontvangt in opdracht van het RIVM-CvB ten behoeve van de door hen op te stellen jaarlijkse monitor screeningsprogramma down-, edwards- en patausyndroom en het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) anonieme gegevens uit Peridos. De monitoring voor de NIPT gebeurt altijd samen met de monitoring van het SEO. In dit hoofdstuk gaat het daarom in het algemeen over beide onderdelen van het screeningsprogramma.

Evaluatie

Landelijke evaluatie van het screeningsprogramma is een meer incidentele activiteit, en vindt veelal in een cyclus van twee tot vijf jaar plaats. Bij evaluatieonderzoek wordt gericht nagegaan óf en in welke mate de doelstellingen van het programma gerealiseerd worden. Het spectrum van onderwerpen van evaluaties omvat zowel standaard- als meer variabele onderdelen. Belangrijke onderdelen bij het screeningsprogramma op down-, edwards- en patausyndroom en het SEO is de effectevaluatie. Daarnaast worden additionele vragen beantwoord die hun oorsprong kunnen hebben in de uitkomsten van de landelijke monitor.

In dit hoofdstuk wordt aan de hand van de huidige situatie (paragraaf 8.1) en toekomstige situatie (paragraaf 8.2) beschreven welke veranderingen in de monitoring en evaluatie nodig zijn om de NIPT onderdeel te maken van het reguliere screeningsaanbod.

8.1 Huidige situatie

De basis voor een goede monitoring en evaluatie is:

- een adequate informatiehuishouding;
- een definitie van relevante indicatoren;
- gegevens die daarvoor verzameld en/of geregistreerd worden (minimale gegevensset).

De minimale gegevensset is voor alle onderdelen binnen het screeningsprogramma down-, edwards- en patausyndroom en het SEO vastgesteld door de werkgroep informatiemanagement en wordt als zodanig vastgelegd (gedownload vanuit de bronsystemen) in Peridos. Voor de NIPT is er een dataset 'Uitslag NIPT' gedefinieerd, in overleg met de kerngroep NIPT (bijlage 8).

Indicatoren

Indicatoren worden gebruikt om het bevolkingsonderzoek op regionaal en landelijk niveau te monitoren en evalueren. De indicatoren zijn verdeeld over de hele keten, ook bij de overgang van het bevolkingsonderzoek naar zorg.

De beschrijving van de indicatoren volgt de zogenoemde European Community Health Indicators (ECHI)-systematiek, waarin onder andere definitie, rationale, berekeningswijze, relevante dimensie of subgroep, gegevensbron en beschikbaarheid van de indicator zijn opgenomen (https://ec.europa.eu/health/indicators_data/echi_nl). Partijen die een rol hebben bij de monitoring (regionaal of landelijk) en de evaluatie, worden betrokken bij het opstellen van deze ECHI-sheets. De indicatoren die voor de jaarlijkse monitor gewenst zijn, zijn door de werkgroep informatiemanagement vastgesteld (met input van de kerngroep NIPT voor de indicatoren over de NIPT).

Slechts een deel van de voorgestelde NIPT-indicatoren is momenteel opgenomen in de monitor, lopende het onderzoek TRIDENT-2. Dit zal volgen na publicaties uit de TRIDENT-2 studie waarin deze indicatoren ook deels worden berekend. In tabel 4 is aangegeven welke indicatoren er in de Monitor 2018 gepubliceerd zijn.

Tabel 4: NIPT-indicatoren Monitor 2018.

Kerncijfers en achtergrondgegevens bij de NIPT (totaal en per regio)	Huidige set (monitor 2018)
Aantal zwangeren met NIPT (met en zonder keuze nevenbevindingen)	X
Aantal zwangerschappen met NIPT (meerlingen) (met en zonder keuze nevenbevindingen)	X
Aantal NIPT (met en zonder keuze nevenbevindingen)	X
Percentage bereik NIPT (gebaseerd op aantal levendgeborenen)	X
Zwangerschapsduur ³ , weken mediaan (5-95%) ¹	X
Leeftijd, jaar mediaan (5-95%) ¹	X
Indicatoren	Huidige set (monitor 2018)
Deelnamegraad (percentage zwangerschappen met NIPT) met opsplitsing voor nevenbevindingen (% , N)	X
Deelnamegraad na counseling totaal en per regio (% , N)	X
Afwijkende screeningstest totaal en per regio (percentage zwangerschappen met NIPT met aanwijzing voor trisomie 21/18/13 en nevenbevindingen) (% , N)	X
Tijdigheid/tijdstip screening totaal en per regio (percentage zwangerschappen waarbij bloedafnamedatum eerste NIPT voor 19 wk)	X
Tijdstip uitslag screening (percentage zwangerschappen waarbij registratiedatum NIPT -datum orderaanvraag <=10 werkdagen)	X
(Herhaal)testen NIPT (% , N)	X
Deelnamegraad herhaalttest na NIPT (percentage zwangerschappen met counseling en meer dan één NIPT, waarvan de eerste is mislukt)	X
Deelname aan genotypering (percentage zwangerschappen met verhoogde kansuitslag NIPT (T21,18 en/of 13) voor 18 wk zwangerschapsduur en deelname aan genotypering)	(wel berekend, niet gepubliceerd ivm onbetrouwbaarheid)
Uitkomst van genotypering (percentage zwangerschappen met een afwijkende uitslag van de laatste genotypering na afwijkende uitslag van de screeningstest (verhoogde kansuitslag NIPT (T21,18 en/of 13) voor 18 wk zwangerschapsduur en genotypering T21,18 en/of 13)	(wel berekend, niet gepubliceerd ivm onbetrouwbaarheid)

Voor de langere termijn is het gewenst om informatie over de testkarakteristieken (detectiecijfer, sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde) te kunnen publiceren. Dit gebeurt nog niet omdat de data over uitkomsten van de zwangerschap nog onvoldoende beschikbaar zijn in Peridos (zie paragraaf 8.2).

8.2 Gewenste situatie

Voor een goede borging van de kwaliteit en effectiviteit van de NIPT in het bevolkingsonderzoek is het noodzakelijk om ook inzicht te bieden in de follow-up. Indien de NIPT overgaat van de onderzoekssetting

(TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar het reguliere screeningsprogramma, is blijvende aandacht gewenst voor de evaluatie of monitoring van de testkarakteristieken.

Informatiesysteem voor registratie van follow-up en uitkomsten van prenatale screening

Om de effectiviteit van het screeningsprogramma in het algemeen, en met de implementatie van NIPT in het bijzonder, te meten, is de informatie die verzameld en geregistreerd wordt cruciaal. In de landelijke database Peridos worden gegevens van het programma down-, edwards- en patausyndroom en het SEO verzameld. Naast de primaire screeningsgegevens zijn dat gegevens over follow-up (i.e. genotypering naar T21, T18 en T13) middels vruchtwaterpunctie of vlokcentest; (uitgebreid echoscopisch onderzoek GUO-2) en het geboortebericht (i.e. uitkomst) die ingelezen worden vanuit de bronsystemen. Dat is en blijft het uitgangspunt: 'registratie aan de bron'. Het is noodzakelijk om de gegevens over follow-up in Peridos te verbeteren: voor een groot deel van de zwangeren die deelnemen aan de screening zijn de gegevens over follow-up nu nog onvolledig of ontbreken. Om informatie over de effectiviteit van het screeningsprogramma en over de testen aan de verschillende laboratoria terug te koppelen (kwaliteitsborging) zijn deze gegevens essentieel.

Kortcyclische monitor

Naast de uitbreiding van de jaarlijkse monitor screeningsprogramma down-, edwards- en patausyndroom en het SEO met een aantal indicatoren over NIPT is het nodig een kortcyclische monitor in te richten. Dat wil zeggen: een hogere frequentie van een overzicht van de stand van zaken om tijdig bij te sturen.

Welke onderdelen dat precies zijn, dient in overleg met de betrokkenen te worden vastgesteld. Gedacht kan worden aan procesindicatoren tijdigheid (monitoren van doorlooptijden), bereikbaarheid (beschikbaarheid bloedafnamelocaties over het land), deelname in diverse regio's en mogelijk verschil in verwijscijfers.

Verwijzing en foutpositieven

Het aantal verwijzingen is een eerste indicatie voor het functioneren van het screeningsprogramma en de gebruikte tests. Wanneer er meer of minder verwijzingen plaatsvinden dan op basis van de ervaringen tijdens de TRIDENT-2 studie verwacht worden, is het zinvol om de redenen hiervan te achterhalen en bijvoorbeeld te kijken naar verschillen tussen de laboratoria, bijvoorbeeld in percentages foutpositieve bevindingen bij de NIPT.

Andere bevindingen ('nevenbevindingen')

Op dit moment zijn de resultaten van de TRIDENT-2 studie nog in een fase waarbij onduidelijk is wat de waarde is van de geconstateerde nevenbevindingen. Daarom zal het vaststellen van indicatoren omtrent 'nevenbevindingen NIPT' pas in latere fase gebeuren, afhankelijk van het GR-advies en besluit van de minister.

Evaluatieonderzoek

Voor verdieping op basis van de monitor of bij incidentele vraagstukken zullen evaluaties nodig zijn. Onderwerp van evaluatie kan zijn:

- Het vervolgtraject (op termijn moet dit onderdeel van de monitor worden);
- Testkarakteristieken (op termijn moet dit onderdeel van de monitor worden);
- Nevenbevinding, wat is de waarde van nevenbevindingen voor cliënten. Dit onderwerp is mede afhankelijk van het GR-advies en het besluit van de minister;
- Counseling en geïnformeerde keuze;
- Uitkomsten van de monitor of kortcyclische monitor die aanleiding geven tot diepgaander evaluatieonderzoek.

9 Aanbestedingen NIPT

Om de NIPT in het reguliere landelijke screeningsprogramma in te voeren is het contracteren van diensten en producten noodzakelijk. Om deze diensten en producten op een transparante manier te verwerven worden verschillende aanbestedingen uitgevoerd.

Conclusie

Er moeten ten minste drie aanbestedingen worden uitgevoerd; de screeningslaboratoria, de bloedafnamediensten, en de totaaloplossing (o.a. laboratoriumapparatuur, NIPT bloedafnameset, software, testkits, reagentia en disposables).

Belangrijk bij het doen van de aanbestedingen is dat:

- De regie voor de uitvoering van de aanbestedingen bij het RIVM-CvB ligt. Het RIVM-CvB zal hiertoe kernteams samenstellen met daarin de benodigde expertise.

Dit hoofdstuk beschrijft de uitgangspunten die worden gehanteerd voor de aanbestedingen NIPT (9.1), welke diensten en leveringen van producten aanbesteed moeten worden (9.2) en het proces van aanbestedingen NIPT (9.3).

9.1 Uitgangspunten bij het uitvoeren van de aanbestedingen

Ten behoeve van de aanbestedingen worden voorlopig de uitgangspunten genomen uit de brief aan de Tweede Kamer van de minister en staatssecretaris van VWS omtrent de uitvoeringstoets³.

- De gewenste uitvoering van de NIPT is voorbehouden aan instellingen die een vergunning hebben voor klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering op grond van artikel 2, eerste lid, van de Wet op bijzondere medische verrichtingen.
- De gewenste oplossing voor NIPT biedt, net als in de huidige situatie, de zwangere de keuze of zij naast de bevindingen over down-, edwards- en patausyndroom ook inzicht wil in nevenbevindingen. Het hanteren van de techniek 'whole genome sequencing' biedt mogelijkheden om breder te rapporteren (nevenbevindingen) dan enkel op trisomie 21, 18 en 13.

Bovenstaande punten zijn uitgangspunten, maar kunnen naar aanleiding van politieke besluitvorming wijzigen op basis van bijvoorbeeld uitkomsten van de TRIDENT-2 studie. De Gezondheidsraad zal mede op basis van de resultaten van de TRIDENT-2 studie een advies geven over wel/geen nevenbevindingen (en evt. welke) rapporteren aan zwangere vrouwen bij de implementatie van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma. Dit advies zal worden meegenomen bij de besluitvorming over de uitvoeringstoets en uiteindelijk als uitgangspunt dienen bij de aanbestedingen.

³ Brief aan de Tweede Kamer, vergaderjaar 2018 – 2019, kst-29323-121

9.2 Aan te besteden diensten en producten

Onderdelen die voor het landelijke prenatale screeningsprogramma dienen te worden aanbesteed zijn ten minste de screeningslaboratoria, de bloedafnamelocaties en de laboratoriumproducten.

Het gaat om de volgende onderdelen:

1. De screeningslaboratoria (bloedanalyzediensten, ten minste twee, maximaal drie) die de bloedanalyse voor de NIPT uitvoeren;
2. De totaaloplossing, o.a. laboratoriumapparatuur, bloedafnameset⁴, software, testkits, reagentia en disposables;
3. Bloedafnameorganisaties (ten minste acht, maximaal twaalf overkoepelende organisaties) verzorgen de bloedafname voor de NIPT;
4. Transport van de bloedafnameset naar de bloedafnamelocatie;
5. Transport van de bloedbuis met afgenomen bloed van het bloedafnamepunt naar het laboratorium.

Tussen de aan te besteden onderdelen is een bepaalde samenhang waarvoor één of meerdere partijen moeten worden gecontracteerd. De laboratoriumproducten worden samen als één (totaal)oplossing gezien, om hiermee optimale kwaliteit, flexibiliteit en kostenefficiëntie te verzorgen (één contractpartij). Transportactiviteiten worden samengevoegd met bloedafnameorganisaties.

9.3 Proces van aanbesteden NIPT

Om de diensten en leveringen te verwerven is een strategie gemaakt door experts op het gebied van aanbestedingen. Het RIVM-CvB zal bij de start van de implementatiefase van de NIPT kernteams samenstellen die de aanbestedingen uitvoeren. Als regiehouder zal het RIVM-CvB nauw betrokken zijn bij de verschillende aanbestedingen en bij het sluiten van contracten en zal in ieder kernteam aanwezig zijn. De aanbestedingen worden uitgevoerd door kernteams van deskundigen, zoals een adviseur inkoop, een aanbestedingsjurist, en afgevaardigden vanuit de Regionale Centra en partijen betrokken bij de toekomstige uitvoering van de NIPT.

Doorlooptijden

De aanbestedingen zullen in openbare procedures worden uitgezet om te voldoen aan voorwaarde dat de algemene aanbestedingsbeginselen van gelijkheid en transparantie nageleefd worden. Rekening moet worden gehouden met wettelijke termijnen bij de uitvoering van de aanbestedingen die van invloed zijn op de doorlooptijden. De totale doorlooptijd voor één openbare aanbestedingsprocedure is twaalf maanden.

Tussen de drie aan te besteden onderdelen is een bepaalde samenhang. Eerst worden de screeningslaboratoria aanbesteed. Experts uit deze laboratoria worden toegevoegd aan kernteams. Daarna wordt parallel

⁴ Bloedafnameset bestaat uit cell free DNA bloedbuizen, een gebruiksinstructie, verpakkingsmateriaal en een verzendenvolp.

aan elkaar gestart met de aanbestedingen van de bloedafnameorganisaties en de laboratoriumproducten.

Het proces van aanbesteden bestaat uit:

- Het inrichten van een projectorganisatie; de kernteams;
- De voorbereidingsfase, inclusief eventueel een marktverkenning;
- Uitwerken van specifieke aanbestedingsstrategie per aanbesteding en concepteisen;
- Uitvoering van de aanbesteding: selectiefase, gunningsfase, definitieve gunningen fase, opstellen van contracten.

Na het sluiten van contracten volgt de implementatiefase. Bij de implementatie van de totaaloplossing dient rekening gehouden te worden met doorlooptijden voor het plaatsen en inregelen van de labapparatuur, trainen van gebruikers en het testen dat de apparatuur goed werkt. Maar ook het afstemmen en samenstellen van de NIPT bloedafnamesets en logistieke afspraken maken tussen laboratoria en bloedafnamelocaties.

Om tot een verantwoorde implementatie van de NIPT te komen is een doorlooptijd van minimaal 30 maanden van toepassing. Hierbij is uitgegaan van de uitgangspunten genoemd in paragraaf 9.1, de uitvoering van drie aanbestedingen en de implementatiefase.

Wanneer gedurende de aanbestedingen wijzigingen worden doorgevoerd in de uitgangspunten dan neemt het RIVM-CvB dit mee. De doorlooptijd zal dan opnieuw bepaald worden.

10 Kosten en financiering

In dit hoofdstuk wordt aandacht geschonken aan de kosten van de uitvoering van de NIPT als onderdeel van de reguliere screening. Daarnaast wordt de financiering onder de loep genomen.

Conclusie

- Op basis van aannames zullen de kosten voor de uitvoering van de NIPT in 2023 naar verwachting € 31,1 mln. (€ 425 x 73.087 vrouwen) bedragen, en toenemen tot € 32,7 mln. in 2027 (prijspeil 2019). De totale eigen betaling stijgt, bij deze aannames, van € 12,8 mln. in 2023 (€ 175 x 73.087 vrouwen) naar € 13,4 mln. in 2027 (prijspeil 2019).
- Wanneer de NIPT onderdeel wordt van de reguliere screening, zal wellicht sprake zijn van opnieuw een subsidie voor de financiering van dit deel van de screening. Het is aan het ministerie van VWS hier een besluit over te nemen.
- De betalingsstromen zullen vanaf 1 april 2023 anders verlopen dan ze nu tijdens de TRIDENT-studie geregeld zijn.

De kosten die samenhangen met de implementatie van de NIPT in de screening en die een eenmalig karakter hebben, worden beschreven in hoofdstuk 12, Implementatie.

De gepresenteerde uitvoeringskosten vormen een schatting, en zijn gebaseerd op aannames (paragraaf 10.1).

In dit hoofdstuk worden geen tarieven vastgesteld. Door middel van een aantal aanbestedingen (zie hoofdstuk 9 Aanbestedingen NIPT) zal een groot deel van de uitvoeringskosten worden bepaald (laboratoria, totaaloplossing, kosten bloedafnamelocaties). De werkelijke kosten worden dus grotendeels pas na de afronding van deze aanbestedingen bekend.

De financiering van de uitvoering van de NIPT zal, na de toevoeging aan de screening, plaatsvinden vanuit de Rijksbegroting. Dit wordt verder toegelicht in paragraaf 10.2. Ook wordt daarin aandacht gegeven aan de wijze van financiering.

10.1 Aannames en kosten

Bij de berekening van de kosten van de uitvoering van de NIPT zijn de volgende aannames van belang:

- Het primaire proces en de organisatie zoals beschreven in hoofdstuk 3 Primair proces en hoofdstuk 4 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden zijn leidend;
- Voor het aantal deelnemers aan de NIPT wordt uitgegaan van de huidige deelnamegraad aan TRIDENT-2 (43,9% van de 88,5% zwangere vrouwen die gecounseld worden) en de CBS-cijfers van januari 2018 (voor de periode 2023 t/m 2027);
- De werkelijke kosten van hetgeen aanbesteed wordt, zullen pas na afloop van de aanbestedingen bekend zijn;

- Vooral nog wordt uitgegaan van een bedrag per test (exclusief eigen betaling) van € 425, en van een eigen betaling van € 175 per test door de zwangere vrouw.

Op basis van deze aannames zullen de kosten in 2023 naar verwachting € 31,1 mln. (€ 425 x 73.087 vrouwen) bedragen, en toenemen tot € 32,7 mln. in 2027 (prijspeil 2019). De toename is te verklaren door het hogere aantal geboortes dat verwacht wordt in 2027. De totale eigen betaling stijgt, bij deze aannames, van € 12,8 mln. in 2023 (€ 175 x 73.087 vrouwen) naar € 13,4 mln. in 2027 (prijspeil 2019).

10.2 Financiering

10.2.1 Subsidieregeling

Op dit moment bestaat een aparte subsidieregeling voor de financiering van de TRIDENT-2 studie, de Subsidieregeling NIPT. Deze regeling vervalt bij het einde van de studie, op 1 april 2023.

Wanneer de NIPT onderdeel wordt van de reguliere screening, zal wellicht sprake zijn van opnieuw een subsidie voor de financiering van dit deel van de screening. Het is aan het ministerie van VWS hier een besluit over te nemen, en de kosten te vergoeden van de partij die de financiering voor zijn rekening neemt (de Regionale Centra).

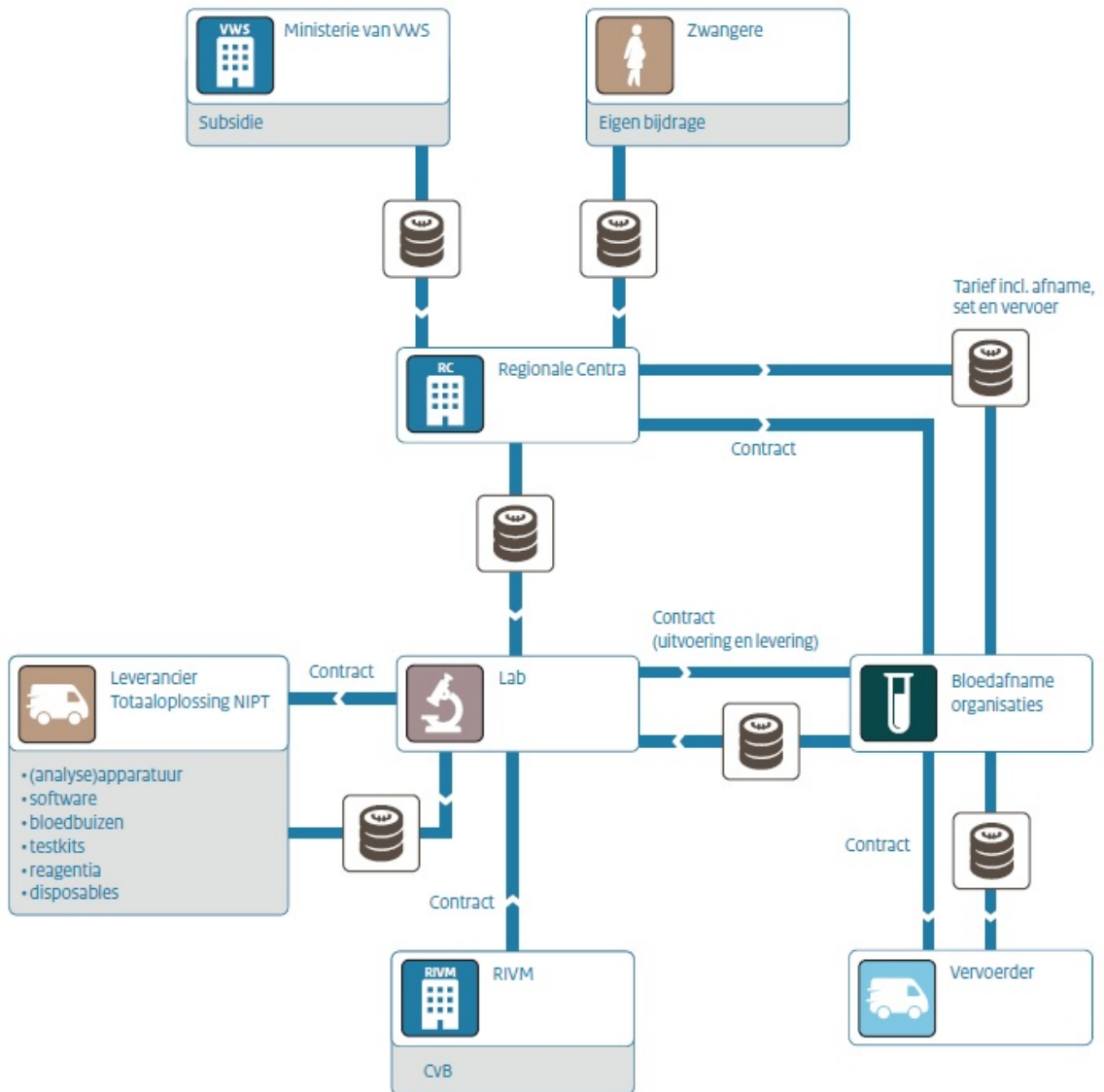
10.2.2 Betalingsstromen

De betalingsstromen zullen vanaf 1 april 2023 anders verlopen dan ze nu tijdens de TRIDENT-2 studie geregeld zijn. In de nieuwe situatie zal (naar verwachting) sprake zijn van subsidie van het ministerie van VWS aan de Regionale Centra voor de uitvoering van de NIPT (zie figuur 6). De Regionale Centra sluiten contracten met de uitvoerende partijen en houden als WBO-vergunninghouder toezicht op de naleving van de overeenkomsten (zie hoofdstuk 6 kwaliteitsbeleid). Het RIVM-CvB heeft de laboratoriumfunctie aanbesteed en een contract met de laboratoria die de aanbesteding gewonnen hebben, de Regionale Centra betalen hen uit op basis van de geleverde productie. Op termijn zal het contract met de laboratoria naar verwachting door de Regionale Centra worden overgenomen. De overgangstermijn zal tijdens de implementatie van de NIPT in overleg met de Regionale Centra worden vastgesteld.

De laboratoria hebben de 'totaaloplossing' voor de NIPT (bestaande uit onder meer bloedbuizen, testkits, reagentia, (analyse)apparatuur en software) aanbesteed, en hebben in de nieuwe situatie een contract met de leverancier die de aanbesteding gewonnen heeft.

De Regionale Centra hebben in de nieuwe situatie een contract met de bloedafname-organisaties die de aanbesteding daarvan gewonnen hebben. De Regionale Centra betalen hen een tarief voor de bloedafnameset, de afname en het vervoer van het afgenomen bloed naar de laboratoria.

Verder blijft sprake van een eigen betaling door de zwangere vrouw.



Figuur 6: Contracten en betaalstromen rond de NIPT.

11 Combinatietest

De Gezondheidsraad (GR) heeft geadviseerd de NIPT in te voeren als prenatale screeningstest in plaats van de combinatietest (hoofdstuk 1 Inleiding).

Uit onderzoek is gebleken dat in vergelijking met de combinatietest de NIPT beter presteert. De NIPT spoort downsyndroom vrijwel altijd op en geeft veel minder vaak ten onterechte aan dat een foetus mogelijk een chromosomale afwijking heeft. Ook voor edwards- en patausyndroom presteert de NIPT beter dan de combinatietest. De betere prestaties van de NIPT maken dat er minder vaak invasief vervolgonderzoek nodig is. De minister van VWS heeft in zijn reactie op het GR-advies het RIVM-CvB gevraagd om in de uitvoeringstoets op te nemen in hoeverre het wenselijk is om in de toekomst de combinatietest beschikbaar te blijven stellen naast de NIPT in het screeningsaanbod.

Conclusie

Het is niet wenselijk om de combinatietest naast de NIPT in het reguliere screeningsaanbod beschikbaar te blijven stellen.

Activiteiten die nodig zijn:

- Korte termijn: met een groep van deskundigen wordt nagegaan wat de opties zijn om de betrouwbaarheid en kwaliteit van de combinatietest te blijven borgen. Dit gebeurt in overleg tussen de Regionale Centra, RIVM-GZB, het screeningslaboratorium en RIVM-CvB.
- Lange termijn:
 - Ook zal het RIVM-CvB in gesprek gaan met de beroepsgroepen betrokken bij prenatale screening welke oplossing wenselijk is voor zwangere met een medische contra-indicatie voor de NIPT, die getest willen worden op down-, edwards- en patausyndroom. (indien de combinatietest komt te vervallen);
 - Tevens wordt een planning opgesteld met daarin de uitfasering van de combinatietest.

In dit hoofdstuk wordt de huidige situatie rondom de combinatietest beschreven (paragraaf 11.1). Vervolgens wordt beschreven wat de verwachte toekomst is van de combinatietest (paragraaf 11.2).

11.1 De combinatietest in de huidige situatie

De combinatietest is een niet-invasieve screeningsmethode, gebaseerd op een combinatie van twee onderzoeken, namelijk een bloedonderzoek bij de moeder en een nekplooiemeting van de foetus. Bij het bepalen van de uitslag wordt ook de maternale leeftijd meegenomen (zie ook paragraaf 1.2). De test wordt sinds 2007 aangeboden aan zwangeren die dat wensen. Eerst werd alleen op het downsyndroom gescreend. Vanaf 2011 wordt ook op edwards- en patausyndroom gescreend.

De twee onderdelen van de combinatietest worden door twee verschillende uitvoerders verricht:

- Echoscopisten die hiervoor een kwaliteitsovereenkomst hebben met een Regionaal Centrum voeren de nekplooiemeting uit;
- Eén screeningslaboratorium dat overeenkomsten heeft gesloten met de Regionale Centra voert het bloedonderzoek uit.

Het Centrum Gezondheidsbescherming van het RIVM (RIVM-GZB) is aangewezen door het RIVM-CvB om de referentiefunctie te vervullen t.b.v. de combinatietest in de screening op down-, edwards- en patausyndroom (RIVM 2019). Dit geldt alleen voor de bloedanalyse.

Het RIVM-GZB monitort maandelijks, eens per drie maanden en jaarlijks de verrichtingen en werkwijze van het screeningslaboratorium door middel van een analyse van de gegevens van de verrichtingen, rekening houdend met de landelijke kwaliteitseisen. Resultaten worden teruggekoppeld aan het screeningslaboratorium, het betreffende Regionale Centrum en het RIVM-CvB.

Dalende trend aantal combinatietesten

Al enkele jaren is een dalende trend in de deelnamegraad aan de combinatietest zichtbaar. Steeds minder zwangeren kiezen voor de combinatietest:

- In 2016 heeft 35,4% van het totale aantal zwangere vrouwen gekozen voor screening met de combinatietest;
- In 2017, ten tijde van de invoering van de NIPT (TRIDENT-2), is dit percentage gedaald naar 12,3%⁵;
- En in 2018 heeft slechts 2,6% van de zwangeren gekozen voor de combinatietest (RIVM 2019).

11.2 Toekomstige situatie

Oorzaak en verwachting dalende trend

Door de invoering van de NIPT in 2017 is het aantal combinatietesten aanzienlijk gedaald. De exclusiecriteria voor de NIPT in de TRIDENT-studies bepalen nu nog deels de instroom van zwangeren naar de combinatietest. De verwachting is dat het aantal combinatietesten verder zal afnemen, deels door de NT meting van de combinatietest onderdeel te maken van de eerste trimester SEO en deels door het vervallen van exclusiecriteria⁶ van de NIPT. Door het vervallen van deze exclusiecriteria zullen meer zwangeren, als zij dat wensen, kiezen voor de NIPT.

⁵ Dit percentage is een gemiddelde gebaseerd op het totale jaar 2017. In datzelfde jaar is de NIPT in april 2017 ingevoerd. Het deelname percentage in het eerste kwartaal van 2017 was 38,9%, terwijl het deelname percentage aan de combinatietest in december 2017 4,1% was (RIVM, Kwaliteitscontrole parameters van de Nederlandse Downsyndroom screeningslaboratoria met de combinatietest, 2017)

⁶ Een zwangere komt niet in aanmerking voor de NIPT als: zij zwanger is van een dichoriale tweeling; er sprake is van een vanishing twin; bekend is dat er sprake is van echoscopisch vastgestelde afwijkingen bij de foetus (waaronder ook een NT \geq 3.5 mm); de zwangere (en/of haar partner) zelf een chromosoom-afwijking heeft, behalve als het een Robertsoniaanse translocatie (13;21) betreft; er sprake is van een moederlijke maligniteit op het moment van de aanvraag; de zwangere in de afgelopen drie maanden een bloedtransfusie, stamcel- of orgaantransplantatie of immunotherapie heeft gehad; de zwangere jonger is dan 18 jaar; de zwangere - naar het oordeel van de counselor - niet in staat is om, eventueel met hulp van een tolk, het doel van het onderzoek te begrijpen en toestemming te geven; de zwangere geen Nederlandse zorgverzekering heeft; de zwangere geen BSN burgerservicenummer nummer heeft. (<https://www.rivm.nl/down-edwards-patau-en-seo/combinatietest-en-nipt/nipt>)

Exclusiecriteria NIPT

De Gezondheidsraad heeft twee adviezen uitgebracht, welke de minister heeft besloten op te volgen. Hierdoor komen twee exclusiecriteria in 2020 te vervallen:

- de exclusiecriteria meerlingzwangerschap en vanishing twin⁷ (Gezondheidsraad 2018). In 2018 heeft 2,6% van de zwangere voor de combinatietest gekozen, ca. 0,5% van deze groep was zwanger van een meerling (RIVM 2019);
- het exclusie criterium dat zwangeren jonger dan 18 jaar niet in aanmerking komen voor de NIPT, zodanig dat zwangeren van 16 en 17 jaar ook in aanmerking komen voor de NIPT.

Vier exclusiecriteria voor de NIPT die mogelijk blijven zijn:

- De zwangere (en/of haar partner) heeft zelf een chromosoomafwijking, behalve als het een Robertsoniaanse translocatie (13;21) betreft;
- Er is sprake van een moederlijke maligniteit op het moment van de aanvraag;
- De zwangere heeft in de afgelopen drie maanden een bloedtransfusie, stamcel- of orgaantransplantatie of immunotherapie in het kader van kanker gehad.
- Foetale echoscopische afwijkingen.

11.2.1 Gevolg van dalende trend combinatietest

Een belangrijk criterium waar screening aan moet voldoen is dat er een betrouwbare opsporingsmethode bestaat (Wilson and Jungner 1968). De betrouwbaarheid van een screeningsmethode hangt nauw samen met de kwaliteit van de test. De dalende trend van het aantal uitgevoerde combinatietesten heeft gevolgen voor de betrouwbaarheid van de test (dalende populatie) en beperkt de kwaliteitsbewaking van de test.

Dit komt omdat bij kleine aantallen de marges in onzekerheid toe zullen nemen door individuele uitschieters of verschuivingen in populaties. Een gevolg is dat de kwaliteit met een lagere frequentie gemonitord moet worden (b.v. per kwartaal in plaats van per maand), waardoor eventuele afwijkingen niet tijdig opgemerkt kunnen worden. Daarom wordt op korte termijn met een groep van deskundigen nagegaan wat de opties zijn om de betrouwbaarheid en kwaliteit van de combinatietest te borgen.

⁷ Een tweelingzwangerschap waarbij een van beide vruchten voor de geboorte sterft.

12 Implementatie

In dit hoofdstuk wordt beschreven hoe de NIPT in het reguliere screeningsprogramma geïmplementeerd kan worden. Ook de zaken die een rol spelen bij de overgang van de NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar de NIPT in het reguliere screeningsprogramma zijn benoemd. Voordat gestart wordt met de implementatie wordt een plan van aanpak opgesteld met de voorbereidende activiteiten, taken en verantwoordelijkheden. Daaruit wordt ook duidelijk wie welke in dit hoofdstuk genoemde activiteiten uitvoert.

Dit hoofdstuk bevat een paragraaf over het besluit tot invoering (paragraaf 12.1), gevolgd door een paragraaf met een beschrijving van het tijdpad zoals het RIVM-CvB dat nu voor zich ziet (paragraaf 12.2). In paragraaf 12.3 volgt een beschrijving van de activiteiten die onderdeel zijn van de implementatie. Daarna volgen de aandachtspunten en risico's die een goede implementatie in de weg kunnen zitten (paragraaf 12.4). Het hoofdstuk wordt afgesloten met een paragraaf over de kosten van de implementatie (paragraaf 12.5).

12.1 Besluit tot invoering

Mede op basis van deze uitvoeringstoets besluit de minister van VWS of de NIPT per april 2023 in het landelijke screeningsprogramma opgenomen wordt, en wat de rol van de combinatietest is. De in Tabel 5 weergegeven planning is gebaseerd op positieve besluitvorming door het ministerie van VWS in het derde kwartaal van 2020 en opdrachtverlening aan het RIVM voor de implementatie. De Gezondheidsraad zal mede op basis van de resultaten van de TRIDENT-2 studie een advies geven over wel/geen nevenbevindingen (en evt. welke) rapporteren aan zwangere vrouwen bij de implementatie van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma. Dit advies zal worden meegenomen bij de besluitvorming over de uitvoeringstoets. Eventueel uitstel van besluitvorming heeft een opschortende werking op de weergegeven planning.

12.2 Tijdpad

De implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma leidt tot een tijdpad voor de periode tot april 2023. De randvoorwaarden bestaan onder andere uit besluitvorming in het derde kwartaal van 2020, een voorspoedige doorgang bij de diverse aanbestedingen, beschikbaarheid van financiën en benodigde capaciteit bij de betrokken partijen.

Tabel 5: Planning implementatie NIPT.

Planning implementatie NIPT	2020 Q1	2020 Q2	2020 Q3	2020 Q4	2021 Q1	2021 Q2	2021 Q3	2021 Q4	2022 Q1	2022 Q2	2022 Q3	2022 Q4	2023 Q1	2023 Q2
Opleveren UVT NIPT		CVB												
Besluit n.a.v. UVT NIPT			VWS											
Aanvullend advies nevenbevindingen	GR													
Besluit voortgang			VWS											
Aanbestedingen o.a. lab, apparatuur, bloedafnamelocaties			CVB-Regionale Centra											
Vorbereiding implementatie NIPT			CVB											
Wijziging vergunningen											GR		VWS	
Afbouwen TRIDENT-studies											KERNGROEP			
Validatie en start NIPT landelijke regie													CVB	

Voor de implementatie van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma moeten onder andere screeningslaboratoria, laboratoriumproducten en bloedafnamelocaties worden aanbesteed. Het RIVM-CvB doet dit o.a. samen met de Regionale Centra. Ten behoeve van een soepele transitie van onderzoek naar screening in april 2023 zal in 2020 gestart moeten worden met de voorbereidingen. Vanuit het ministerie van VWS moet minimaal een besluit genomen worden in Q3 2020 om de aanbestedingen en voorbereidingen van de implementatie in gang te zetten.

Tijdens de implementatie worden alle processen voor de invoering in het reguliere screeningsprogramma ingericht, inclusief aanpassingen van de informatiehuishouding, alle benodigde materialen, deskundigheidsbevordering, validatie van de apparatuur et cetera.

Bij de invoering van de NIPT in het screeningsprogramma zal door de Regionale Centra voor de uitvoering van de NIPT gezamenlijk een WBO-vergunning worden aangevraagd. De Gezondheidsraad zal een advies over de vergunning worden gevraagd.

Ook moet een plan gemaakt worden hoe de TRIDENT-1 en TRIDENT-2 studies af te bouwen en over te gaan op het reguliere screeningsprogramma. Uiterlijk april 2023 moeten de TRIDENT-studies volledig afgebouwd zijn en de NIPT opgenomen zijn in het landelijke screeningsprogramma. De overgangsfase en definitieve uitvoering zal gevolgd worden door een periode van het oplossen van eventuele opstartproblemen.

12.3 Voorbereiding van de invoering

Op hoofdlijnen moeten in de voorbereidingsfase van de invoering van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma de volgende zaken worden uitgevoerd:

- Herinrichten van primair proces;
- Herinrichten organisatie en uitvoering;
- Herinrichten communicatie en voorlichting;
- Herinrichten kwaliteitsbeleid;
- Herinrichten informatiehuishouding;
- Herinrichten monitoring en evaluatie;
- Herijken uitvoeringskosten en financiering programma;
- Het doen van aanbestedingen.

12.3.1 *Herinrichten van primair proces*

In hoofdstuk 3 Primair proces is toegelicht wat de noodzakelijke aanpassingen zijn in het primair proces en wat de daarvoor te nemen stappen zijn. In de implementatiefase vindt verdere uitwerking door diverse partijen, project- en werkgroepen plaats ten aanzien van:

- Inrichten screeningslaboratoria en logistiek: inclusief de bloedafnamelocaties, NIPT sets inclusief bloedbuizen, voorraadbeheer en het transport, zie ook hoofdstuk 9 Aanbestedingen NIPT;
- Inrichten betaalsysteem voor zwangere vrouwen: voor de opname van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma moet het systeem voor de eigen betaling door de zwangere vrouw opnieuw ingericht worden;
- De overgang van screening in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2 studies) naar screening in het reguliere programma.

12.3.2 *Herinrichten organisatie en uitvoering*

In hoofdstuk 4 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden zijn de verschillende te onderscheiden taken en verantwoordelijkheden die van belang zijn bij de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma beschreven. Na een positief besluit over de invoering van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma wordt een aantal zaken (taken en capaciteit) door diverse partijen, project- en werkgroepen verder uitgewerkt en uitgevoerd;

- De landelijke regie op het programma (RIVM-CvB);
- Het takenpakket voor regionale uitvoering en coördinatie breidt zich uit (Regionale Centra);
- Het Referentielaboratorium zal ingericht moeten worden voor de NIPT;
- De landelijke Programmacommissie en onderliggende werkgroepen moeten mogelijk uitgebreid worden;
- Het screeningslaboratorium dat de combinatietest uitvoert en het referentielaboratorium moeten hun werkzaamheden afbouwen indien de combinatietest komt te vervallen;
- De TRIDENT-1 en TRIDENT-2 studies worden afgerond, in de planning van het RIVM-CvB zal een overgangstermijn worden opgenomen waarin de stappen staan om de NIPT in de reguliere screening te implementeren.

12.3.3 *Herinrichten communicatie en voorlichting*

In hoofdstuk 5 Communicatie en voorlichting is uitgewerkt welke producten aangepast moeten worden bij implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. Tijdens de implementatiefase worden deze aanpassingen door project- en werkgroepen concreet uitgewerkt en uitgevoerd. Hierbij wordt ook aandacht gegeven aan de communicatie over de wijzigingen aan zwangere vrouwen, verloskundig zorgverleners en stakeholders. De huidige werkwijze van geïnformeerde toestemming (toestemmingsformulier i.v.m. onderzoek) zal wijzigen.

12.3.4 *Herinrichten kwaliteitsbeleid*

In hoofdstuk 6 Kwaliteitsbeleid is uitgewerkt welke onderdelen van het kwaliteitsbeleid voor de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma moeten worden opgesteld en aangepast. Verdere uitwerking vindt plaats in samenwerking met betrokkenen en project- en werkgroepen. Het gaat hierbij onder andere om:

- Het opstellen van landelijke kwaliteitseisen en werkwijzen;
- Inrichting van de landelijke kwaliteitsborging door een landelijk referentielaboratorium;
- Het afbouwen van de combinatietest als screeningsmethode indien deze komt te vervallen;
- Het aanpassen van contracten en overeenkomsten voor partijen die de NIPT gaan uitvoeren;
- Het aanpassen van het landelijke draaiboek;
- Het aanpassen van bestaande scholingen en het opstellen en uitvoeren van een plan van aanpak deskundigheidsbevordering;
- Het aanvragen van een WBO-vergunning bij het ministerie van VWS door de Regionale Centra.

12.3.5 *Herinrichten informatiehuishouding*

De impact van de implementatie van de NIPT op de informatiehuishouding en de noodzakelijke aanpassingen zijn uitgewerkt in hoofdstuk 7 Informatiehuishouding. Hierbij moet onder andere aandacht zijn voor:

- Het inrichten van een systeem voor de eigen betaling door zwangere vrouwen (mede via cliëntenportaal);
- Het digitaliseren van de bloedafnamelocaties, zodat de hele keten digitaal te volgen is;
- Inrichten van een workflow voor zwangeren zonder BSN;
- Softwareontwikkeling informatiesystemen zoals Peridos, Laboratorium informatiesysteem (LIMS) en het Verloskundig informatiesysteem (VIS), inclusief het opleiden/instrueren voor het werken met de aangepaste systemen;
- De uitvoering van GegevensbeschermingsEffectBeoordeling en het opstellen / aanpassen van verwerkersovereenkomsten.

12.3.6 *Herinrichten monitoring en evaluatie*

Bij de implementatie van de NIPT moet onder andere gewerkt worden aan (hoofdstuk 8 Monitoring en evaluatie):

- Inrichten kortcyclische monitor;
- Verbeteren van beschikbaarheid follow-up gegevens;
- Monitoren en evaluatie van nevenbevindingen verdient extra aandacht.

De huidige landelijke indicatoren set, met indicatoren voor de kwaliteitsborging, landelijke monitor en evaluatie is al aangepast

12.3.7 *Het doen van aanbestedingen*

Voor de implementatie van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma moeten onder andere screeningslaboratoria, laboratoriumproducten en bloedafnamelocaties worden aanbesteed (hoofdstuk 9 Aanbestedingen). Ten behoeve van een soepele transitie van onderzoek naar screening in april 2023 zal in 2020 gestart moeten worden met de voorbereidingen voor de aanbesteding van de screeningslaboratoria. Hierbij moet rekening worden gehouden met wettelijke termijnen, die van invloed zijn op de doorlooptijden, bij de uitvoering van de aanbestedingen.

Het proces van aanbesteden bestaat uit:

- Het inrichten van een projectorganisatie; de kernteams;
- Uitwerken van specifieke aanbestedingsstrategie per aanbesteding en concepteisen;
- De voorbereidingsfase, inclusief eventueel een marktverkenning;
- Uitvoering van de aanbesteding: selectiefase, gunningsfase, definitieve gunningen fase, opstellen van contracten.

Met name de implementatie van de totaaloplossing (inregelen, valideren van labapparatuur) kost tijd. In de planning is rekening gehouden met de implementatiefase; dat wil zeggen:

- het inrichten van de laboratoria met de laboratoriumproducten;
- het inregelen van labapparatuur;
- trainen van gebruikers;
- en het testen dat de apparatuur goed werkt.

De keuze voor de partij die de opdracht gegund krijgt komt, per individuele aanbesteding, voort uit de gekozen aanbestedingsstrategie en de verschillende verantwoordelijkheden van betrokken partijen. De aanbestedingen worden voorbereid en uitgevoerd door kernteams van deskundigen, zoals een adviseur inkoop, een aanbestedingsjurist, en afgevaardigden vanuit de Regionale Centra en partijen betrokken bij de uitvoering van de NIPT. Het RIVM-CvB zal de kernteams samenstellen die de aanbestedingen uitvoeren en zal zelf ook deelnemen aan de kernteams.

12.3.8 *Herijken uitvoeringskosten en financiering programma*

In hoofdstuk 10 Kosten en financiering wordt aandacht geschonken aan de kosten van de uitvoering van de NIPT als onderdeel van de reguliere screening.

Daarnaast wordt de financiering onder de loep genomen.

- De gepresenteerde uitvoeringskosten vormen een schatting, en zijn gebaseerd op aannames. Door middel van een aantal aanbestedingen zal een groot deel van de uitvoeringskosten worden bepaald (laboratoria, totaaloplossing, kosten bloedafnamelocaties). De werkelijke kosten worden dus grotendeels pas na de afronding van deze aanbestedingen bekend.
- De financiering van de uitvoering van de NIPT zal, na de toevoeging aan de screening, plaatsvinden vanuit de Rijksbegroting.

12.3.9 *Risico's tijdens de implementatiefase*

De overgang van NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar het reguliere screeningsprogramma is een omvangrijk project. In de implementatiefase zijn de volgende risico's reëel:

- Late besluitvorming. Om de doorlooptijden van de aanbestedingen en de andere aspecten van de implementatie, zoals de rol van de combinatietest en nevenbevindingen bij de NIPT, te halen, is een besluit door de minister van VWS uiterlijk september 2020 nodig.
- Onvoldoende capaciteit van betrokken partijen. Het betreft voor een groot deel partijen die ook intensief betrokken zijn bij het reguliere programma. Medewerking van alle partijen is van groot belang voor een tijdige invoering van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. Na positief besluit van de minister moet zo spoedig mogelijk de capaciteit bij de betrokken partijen uitgebreid worden. Daarnaast moet er aandacht zijn voor de vele ontwikkelingen binnen de prenatale screening, dit vraagt ook veel van de zorgverleners.
- Een aantal zaken dient aanbesteed te worden, waaronder de laboratoriumfunctie, de totaaloplossing (labapparatuur, materialen, et cetera) en bloedafnamelocaties. Er kunnen onvoorziene, juridische, processen rond een aanbesteding ontstaan die vertragend werken. Vanaf april 2023 stopt de NIPT in onderzoekssetting. Zonder of door late besluitvorming over de implementatie van de NIPT bestaat de kans dat er vanaf april 2023 geen screeningsaanbod op down-, edwards-, en patausyndroom beschikbaar is voor zwangeren, die dat wensen. Terugvallen op de combinatietest is geen reële optie, omdat deze

ondertussen bijna is afgebouwd. De NIPT presteert beter dan de combinatietest. Kwaliteitsborging van de combinatietest wordt door de lage aantallen steeds meer beperkt. Mede daarom is ook snelle besluitvorming door het ministerie van VWS na oplevering van de uitvoeringstoets van groot belang.

- Er zijn veel ontwikkelingen binnen de Nederlandse geboortezorg en binnen de prenatale screening in het bijzonder. Naar verwachting wordt het eerste trimester Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) geïmplementeerd in dezelfde periode als de voorbereidingen voor de eventuele NIPT implementatie in het reguliere screeningsprogramma. Belangrijk bij de implementatie van de NIPT is hoe de NIPT zich verhoudt tot het eerste trimester SEO, de PSIE en de termijnecho. Hierbij zijn de ervaringen van zwangere vrouwen met de vele ontwikkelingen aan het begin van de zwangerschap ook van groot belang. Dit is een punt van aandacht binnen alle ontwikkelingen.
- Inrichting van de financieringsstructuur niet op tijd en incompleet.

12.3.10 *Kosten voorbereiding implementatie*

Voordat kan worden begonnen met de eventuele implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma, moeten activiteiten zoals in dit hoofdstuk beschreven, worden uitgevoerd. Het gaat onder andere om de projectstructuur, het organiseren van een goede organisatie binnen het reguliere screeningsprogramma en uitvoering en financiering van het programma binnen de door het ministerie van VWS te stellen randvoorwaarden. Tevens is een investering nodig voor aanpassingen in bestaande informatiesystemen, zodat de uitvoering binnen het reguliere screening programma kan plaatsvinden. Daarnaast is sprake van kosten voor de aanbestedingen van de laboratoria, de totaaloplossing en de bloedafnamelocaties en implementatiekosten door de laboratoria. Een kostenraming is opgenomen in Tabel 6. Dit betreft een voorlopige inschatting welke op details kan wijzigen. De beschreven kosten worden gemaakt door het RIVM-CvB en andere partijen die het RIVM-CvB contracteert voor het uitvoeren van extra werkzaamheden.

Tabel 6: Eenmalige kosten van de implementatie van de NIPT (in €, x 1.000).

Werkzaamheden	Nadere toelichting	Vorbereiding	Vorbereiding	Vorbereiding
Inrichten van		1e jaar	2e jaar	3e jaar
Landelijk programmamanagement	Programmacoördinatie, project- en werkgroepen	€ 263	€ 311	€ 336
Primair proces	Inrichting primair proces	€ 207	€ 210	€ 213
Organisatie en uitvoering	Inrichting organisatie en uitvoering	€ 277	€ 419	€ 390
Communicatie en voorlichting	Ontwikkelen en aanpassen voorlichtings- en communicatiematerialen voor publiek en professionals	€ 42	€ 318	€ 335
Kwaliteitsbeleid	Ontwikkelen kwaliteitseisen, inrichting referentiefunctie, herinrichten deskundigheidsbevordering en uitvoering daarvan	€ 322	€ 443	€ 505
Informatiehuishouding	Inrichten van ICT processen en aanpassingen Peridos en andere ICT-systemen	€ 425	€ 793	€ 516
Monitoring en evaluatie	Uitbreiden monitor en inrichten kortcyclische monitor	€ 17	€ 35	€ 33
Aanbestedingen en inkoop	Aanbesteding laboratoria, totaaloplossing en bloedafnamelocaties en andere inkoopactiviteiten	€ 578	€ 683	€ 718
Financiering	Inrichting financieringsstructuur	€ 25	€ 25	€ 25
Kennis en innovatie	Werkbezoeken, signalering ontwikkelingen	€ 63	€ 47	€ 60
Totaal implementatiebudget		€ 2.219	€ 3.285	€ 3.132

13 Kernpunten en advies

13.1 Inleiding

Het doel van prenatale screening is om zwangeren die dat wensen tijdig te informeren over de eventuele aanwezigheid van één of meer aandoeningen bij het ongeboren kind, zodat zij een keuze kunnen maken uit verschillende (handelings)opties. De zwangere vrouw kan kiezen voor twee verschillende vormen van prenatale screening:

1. Op down-, edwards- en patausyndroom d.m.v. de combinatietest of de NIPT (in onderzoekssetting).
2. Op structurele afwijkingen d.m.v. een structureel echoscopisch onderzoek (SEO) ofwel 20 wekenecho.

In Nederland wordt jaarlijks ongeveer 88,5% van de 174.000 zwangere vrouwen gecounseld over het prenatale screeningsprogramma op down-, edwards- en patausyndroom en het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) (IQHealthcare 2020).

De Gezondheidsraad heeft advies uitgebracht om de NIPT vanaf 10 weken zwangerschap aan te bieden voor de screening op down-, edwards- en patausyndroom in plaats van de combinatietest.

In opdracht van het ministerie van VWS heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) – Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) een uitvoeringstoets verricht. De uitvoeringstoets geeft duidelijkheid over de haalbaarheid en randvoorwaarden van de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. Mede op basis van de uitvoeringstoets neemt de minister van VWS een besluit over de implementatie van de NIPT.

13.2 Vooronderzoek

Sinds 1 april 2014 kunnen vrouwen die een verhoogde kans hebben op een kind met down-, edwards- of patausyndroom blijkend uit de combinatietest of uit een medische indicatie, als alternatief kiezen voor de NIPT (TRIDENT-1 studie). In 2017 is de NIPT ook beschikbaar gekomen in onderzoekssetting voor zwangere vrouwen zonder verhoogd risico (TRIDENT-2 studie).

De resultaten van de TRIDENT-2 studie laten zien dat als een zwangere kiest voor prenatale screening zij vaker kiest voor de NIPT (43,9%) dan voor de combinatietest (2,5%) (van der Meij, Siermans et al. 2019). Voor de introductie van de NIPT koos 34% van de zwangeren voor screening met de combinatietest (IQHealthcare 2017). Daarnaast liet een onbekend aantal zwangeren de NIPT in het buitenland doen. Hierdoor lag het daadwerkelijke percentage zwangeren dat in 2016 koos voor prenatale screening hoger. In het eerste jaar van de TRIDENT-2 studie hebben ongeveer 73.000 zwangeren de NIPT laten doen (42%) (van der Meij, Siermans et al. 2019).

13.3 Planning implementatie

Uitgaande van positieve besluitvorming door het ministerie van VWS in het derde kwartaal van 2020, loopt de implementatie van de NIPT in het

reguliere screeningsprogramma tot april 2023. Tijdens de implementatie worden alle processen voor de invoering in het reguliere screeningsprogramma ingericht, inclusief aanpassingen van de informatiehuishouding, alle benodigde materialen, deskundigheidsbevordering et cetera. Het doen van aanbestedingen (o.a. screeningslaboratoria, laboratoriumproducten en bloedafnamelocaties) is hier onderdeel van. Ook moet een plan gemaakt worden hoe de TRIDENT-1 en TRIDENT-2 studies af te bouwen en over te gaan op het reguliere screeningsprogramma.

13.4 Complexiteit invoering

Het RIVM-CvB benadrukt dat de voorgenomen implementatie van de NIPT in het screeningsaanbod mogelijk maar wel complex is. De complexiteit zit hem vooral in de termijn waarin besluitvorming over de implementatie van de NIPT plaats gaat vinden, de onvoorziene juridisch processen, het behoud van draagvlak tijdens de vele ontwikkelingen in het veld, de capaciteit bij veldpartijen, de kosten en het nog lopende onderzoek naar de nevenbevindingen.

13.5 Inrichting screening

Voor bijna alle betrokken organisaties bij de screening op down-, edwards- en patausyndroom en hun taken heeft de implementatie van de NIPT extra werkzaamheden tot gevolg.

Noodzakelijke aanpassingen in het primaire proces zijn aan de orde bij de implementatie van de NIPT in het reguliere screeningsprogramma. En bijna alle communicatie- en voorlichtingsmiddelen moeten aangepast worden. Het huidige kwaliteitsbeleid moet worden aangepast (o.a. kwaliteitseisen en werkwijzen), een referentielaboratorium moet worden ingericht en de combinatietest moet als screeningsmethode afgebouwd worden indien deze komt te vervallen. Bestaande scholingen moeten worden aangepast en een nieuw plan van aanpak deskundigheidsbevordering moet worden ontwikkeld.

De invoering van de NIPT als onderdeel van het reguliere screeningsaanbod heeft consequenties voor de informatiehuishouding, ook al lijkt de overgang van het aanbod van de NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en -2) op het eerste gezicht niet groot. De noodzakelijke aanpassingen gelden onder andere voor het inrichten van een systeem voor de eigen betaling door zwangere vrouwen, het digitaliseren van de bloedafnamelocaties, zodat de hele keten digitaal te volgen is, het inrichten van een workflow voor zwangeren zonder BSN, softwareontwikkeling van de informatiesystemen, de uitvoering van GegevensBeschermingsEffectBeoordeling en het opstellen/aanpassen van verwerkersovereenkomsten.

Om de effectiviteit van het screeningsprogramma in het algemeen, en de implementatie van NIPT in het bijzonder, te meten, is de informatie die verzameld en geregistreerd wordt cruciaal. Het is noodzakelijk om de beschikbaarheid van gegevens over follow-up te verbeteren: voor een groot deel van de zwangeren die deelnemen aan de screening zijn de gegevens over follow-up onvolledig of ontbreken geheel. Monitoring en

evaluatie van nevenbevindingen verdient extra aandacht. Dit is afhankelijk van het GR-advies en het besluit van de minister.

Kosten

Op basis van een aantal aannames zullen de kosten in 2023 naar verwachting € 31,1 mln. (€ 425 x 73.087 vrouwen) bedragen en toenemen tot € 32,7 mln. in 2027 (prijspeil 2019). De toename is te verklaren door het hogere aantal geboortes dat verwacht wordt in 2027.

13.6 Implementatie

Uitgaande van een positief besluit tot implementatie van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma en opdrachtverlening voor het vervolg aan het RIVM volgt de fase van implementatie en afbouwen van de TRIDENT-studies. Tijdens de implementatie zullen inzichten ontstaan die van invloed kunnen zijn op het proces en de planning.

Risico's

De overgang van NIPT in onderzoekssetting (TRIDENT-1 en TRIDENT-2) naar het reguliere screeningsprogramma is een omvangrijk project. Risico's tijdens de implementatiefase zijn onder andere: onvoldoende beschikbaarheid en capaciteit van betrokken partijen, vertraging rondom de aanbesteding door onvoorziene, juridische processen. Vanaf april 2023 stopt de NIPT in onderzoekssetting en moet deze zijn overgenomen in het reguliere screeningsprogramma. Zonder besluitvorming bestaat de kans dat er vanaf april 2023 geen screeningsaanbod op down-, edwards-, en patausyndroom beschikbaar is voor zwangere, die dat wensen. Terugvallen op de combinatietest is geen reële optie, omdat deze ondertussen bijna is afgebouwd. De NIPT presteert beter dan de combinatietest. Kwaliteitsborging van de combinatietest wordt door de lagere aantallen steeds meer beperkt. Mede daarom is ook snelle besluitvorming door het ministerie van VWS van groot belang.

Er zijn veel ontwikkelingen binnen de Nederlandse geboortezorg en binnen de prenatale screening in het bijzonder. Naar verwachting wordt het eerste trimester Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) geïmplementeerd in dezelfde periode als de voorbereidingen voor de eventuele NIPT implementatie in het reguliere screeningsprogramma. Belangrijk bij de implementatie van de NIPT is hoe de NIPT zich verhoudt tot het eerste trimester SEO, de PSIE en de termijnecho. Hierbij zijn de ervaringen van zwangere vrouwen met de vele ontwikkelingen aan het begin van de zwangerschap ook van groot belang. Dit is een punt van aandacht binnen alle ontwikkelingen.

Kosten

De kosten van de implementatie zijn ongeveer € 8,6 mln. over een periode van 3 jaar.

13.7 Advies

Deze uitvoeringstoets laat zien dat implementatie van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma, zoals geadviseerd door de Gezondheidsraad, mogelijk is. Onder de betrokken partijen is voldoende draagvlak voor deze implementatie. De vele ontwikkelingen binnen de

geboortezorg en in de prenatale screening in het bijzonder, vergt een zorgvuldige implementatie.

De complexiteit zit vooral in de termijn waarin besluitvorming over de implementatie van de NIPT plaats gaat vinden, de onvoorziene juridisch processen, draagvlak voor het uitvoeren van de implementatie, voldoende capaciteit bij veldpartijen en de kosten. Tijdens de implementatie mag de kwaliteit van het reguliere programma niet onder druk komen te staan.

Nevenbevindingen

Nevenbevindingen zijn nog niet door veel landen opgenomen in het screeningspakket. De markt van NIPT ontwikkelt zich echter steeds meer richting het aanbieden van uitgebreide testpakketten, waar naast de screening op down-, edwards- en patau syndroom ook op andere afwijkingen in het DNA getest kan worden. Dit maakt dat op internationaal niveau commercieel en in onderzoek steeds meer kennis beschikbaar komt.

Eerste trimester SEO

Naar verwachting wordt het eerste trimester Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) geïmplementeerd in dezelfde periode als de voorbereidingen voor de eventuele NIPT implementatie in het reguliere screeningsprogramma. Het eerste trimester SEO wordt rondom dezelfde zwangerschapstermijn als de NIPT aangeboden. De toekomst moet uitwijzen wat de implementatie van het eerste trimester SEO voor invloed heeft op deelname aan de NIPT. Het eerste trimester SEO wordt naar alle waarschijnlijkheid vergoed, voor de NIPT geldt een eigen betaling door de zwangere vrouw. Belangrijk aandachtspunt hierbij is de counseling, waarin duidelijk het doel van de NIPT en het doel van het eerste trimester SEO uitgelegd dient te worden.

Combinatietest

Trend is dat, sinds de introductie van TRIDENT-2, de combinatietest bijna niet meer wordt uitgevoerd. De combinatietest in de lucht houden tot 2023 is mogelijk niet reëel. Er worden in 2020 gesprekken gevoerd met het betreffende laboratorium en het referentiecentrum over de kwaliteit van de combinatietest. Verder zal advies worden gevraagd aan de werkgroep kwaliteit en medische adviseurs over het aanbod van de NT-meting. Dit zal in de Programmacommissie besproken worden.

14 Literatuur

- Bakkeren, I. M., A. Kater - Kuipers, E. M. Bunnik, A. T. Go, A. Tibben, I. D. de Beaufort, R. J. H. Galjaard and S. R. Riedijk (2019). "Implementing non - invasive prenatal testing (NIPT) in the Netherlands: An interview study exploring opinions about and experiences with societal pressure, reimbursement, and an expanding scope." Journal of genetic counseling.
- Crombag, N. M., L. Martin and J. T. Gitsels (2018). "Dilemma's rondom prenatale screening op downsyndroom." Neuropraxis **22**(2): 46-51.
- Gezondheidsraad (2016). "Advies Gezondheidsraad prenatale screening 2016."
- Gezondheidsraad (2018). "WBO: NIPT bij meerlingzwangerschappen."
- IQHealthcare (2017). "Monitor Professionals 2016 screening downsyndroom en SEO."
- IQHealthcare (2020). "Monitor 2018. Prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom en het Structureel Echoscopisch Onderzoek."
- RIVM (2019). "Draaiboek Prenatale Screening down-, edwards- en patausyndroom en Structureel Echoscopisch Onderzoek. versie 9.0."
- RIVM (2019). "Kwaliteitscontrole parameters van het Nederlandse down-, edwards-en patausyndroom screeningslaboratorium Star-SHL met de eerste trimester combinatietest, 2018. S.Imholz."
- Taylor-Phillips, S., K. Freeman, J. Geppert, A. Agbebiyi, O. A. Uthman, J. Madan, A. Clarke, S. Quenby and A. Clarke (2016). "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 **6**(1): e010002.
- van der Meij, K. R., E. A. Siermans, M. V. Macville, S. J. Stevens, C. J. Bax, M. N. Bekker, C. M. Bilardo, E. M. Boon, M. Boter and K. E. Diderich (2019). "TRIDENT-2: national implementation of genome-wide non-invasive prenatal testing as a first-tier screening test in the Netherlands." The American Journal of Human Genetics **105**(6): 1091-1101.
- van Schendel, R. (2016). "Implementing Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): Perspectives of patients and professionals."
- van Schendel, R., A. Lachmeijer, W. Dondorp, E. Pajkrt, E. van Vliet-Lachotzki and L. Henneman (2014). "Verantwoorde introductie van NIPT: Huidige en toekomstige scenario's: Verslag van een stakeholdermeeting ESPRIT studie."
- van Schendel, R. V., W. J. Dondorp, D. R. Timmermans, E. J. van Hugte, A. de Boer, E. Pajkrt, A. M. Lachmeijer and L. Henneman (2015). "NIPT - based screening for Down syndrome and beyond: what do pregnant women think?" Prenatal diagnosis **35**(6): 598-604.
- van Schendel, R. V., A. Kater-Kuipers, E. H. van Vliet-Lachotzki, W. J. Dondorp, M. C. Cornel and L. Henneman (2017). "What do parents of children with down syndrome think about Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT)?" Journal of genetic counseling **26**(3): 522-531.
- Verweij, E. J. T. (2014). NIPT: non-invasive prenatal testing: towards implementation in the Netherlands, Department Obstetrics, Faculty of Medicine/Leiden University Medical Center

- Wilson, J. M. G. and G. Jungner (1968). "Principles and practice of screening for disease. World Health Organization."

15 Begrippenlijst

Combinatietest

Een kansschattende test voor de kans op down-, edwards en patausyndroom. Bestaande uit een bloedonderzoek bij de zwangere tussen week 9+0 t/m week 14+1 van de zwangerschap en een nuchal translucency meting (NT-meting) bij een Crown Rump Length (CRL) van 45-84 mm (doorgaans passend bij een zwangerschapsduur van week 11+2 t/m week 14+1). Let op: de CRL is leidend.

Counselor

Degene die het counselinggesprek voert met de zwangere voor (en na) de screening en die daarvoor een contract heeft met een Regionaal Centrum. Counselor zoals hier wordt bedoeld dient nadrukkelijk onderscheiden te worden van de functie en taken van een klinisch geneticus of genetisch consulent verbonden aan de afdeling klinische genetica van een academisch medisch centrum.

Fout-positief

Een testuitslag is fout-positief als de uitslag "positief" of "afwijkend" is ('u heeft een aandoening'), maar bij vervolgonderzoek blijkt dat iemand de aandoening niet heeft.

Het NIPT Consortium

Het NIPT Consortium is een landelijk samenwerkingsverband van professionals en andere betrokkenen. Het NIPT Consortium is in 2011 opgericht om de mogelijkheid te onderzoeken om ook in Nederland zwangeren met een verhoogde kans op een kind met een chromosomale afwijking, als zij dat wensen, een veiliger test (de NIPT) te bieden dan de invasieve tests. Het NIPT Consortium kreeg in december 2013 van de minister van VWS, na positief advies van de Gezondheidsraad, een tijdelijke vergunning voor de uitvoering van de TRIDENT-1 studie in het kader van de Wet op het Bevolkingsonderzoek. In 2016 volgde een tweede vergunning, wederom na positief advies van de Gezondheidsraad, voor uitvoering van de TRIDENT-2 studie. Vergunninghouders voor de TRIDENT-1 en -2 studies zijn de acht Universitaire Medische Centra (UMC's) (rechtspersonen). De kerngroep NIPT vertegenwoordigt de acht vergunninghouders. Binnen de TRIDENT-2 studie fungeert het NIPT Consortium als klankbordgroep voor de Kerngroep NIPT. Leden van het NIPT Consortium geven de Kerngroep NIPT gevraagd en ongevraagd advies.

Invasieve diagnostiek

Wordt aangeboden bij een verhoogde kans op down-, edwards- of patausyndroom en bestaat uit een vlokcentest of een vruchtwaterpunctie.

Klinisch geneticus

Een medisch specialist die zich richt op erfelijkheidsdiagnostiek en -advies.

Downsyndroom (trisomie 21)

Downsyndroom (trisomie 21) is een aangeboren aandoening. Een persoon met downsyndroom heeft drie in plaats van twee chromosomen 21. Alle kinderen met downsyndroom hebben een verstandelijke beperking, die kan variëren van licht tot zeer ernstig. Kinderen met downsyndroom ontwikkelen zich trager en beperkter dan normaal en hebben een verhoogde kans op een aantal lichamelijke afwijkingen en gezondheidsproblemen.

Edwardssyndroom (trisomie 18)

Edwardssyndroom (trisomie 18) is een aangeboren aandoening. Een kind met edwardssyndroom heeft van chromosoom 18 geen twee, maar drie exemplaren in elke cel. Edwardssyndroom komt veel minder vaak voor dan downsyndroom. Een kind met edwardssyndroom heeft een zeer kwetsbare gezondheid. Veel kinderen overlijden direct na de geboorte of anders in de eerste dagen tot maanden na de geboorte als gevolg van onbehandelbare of niet behandelde lichamelijke problemen. Ongeveer 5-10% van de levend geboren kinderen bereikt het eerste levensjaar. Kinderen met edwardssyndroom hebben ernstige lichamelijke en verstandelijke beperkingen en zijn klein bij de geboorte.

Patausyndroom (trisomie 13)

Patausyndroom (trisomie 13) is een aangeboren aandoening. Een kind met patausyndroom heeft van chromosoom 13 geen twee, maar drie exemplaren in elke cel. Patausyndroom komt veel minder vaak voor dan downsyndroom. Een kind met patausyndroom heeft een zeer kwetsbare gezondheid. Het grootste deel van de kinderen met patausyndroom overlijdt tijdens de zwangerschap, tijdens of kort na de geboorte of anders in de eerste dagen tot maanden na de geboorte als gevolg van onbehandelbare of niet behandelde lichamelijke problemen. Ongeveer 10-20% van de levend geboren kinderen bereikt het eerste levensjaar. Kinderen met patausyndroom hebben ernstige lichamelijke en verstandelijke beperkingen, ernstige hersenontwikkelingsstoornissen, epilepsie en zijn vrijwel allemaal te klein bij de geboorte.

Nevenbevindingen

Bij de NIPT kunnen ook andere afwijkingen gevonden worden naast down-, edwards- en patausyndroom, dat zijn de zogenaamde nevenbevindingen. Er zijn drie groepen van nevenbevindingen mogelijk: Groep 1: chromosoomafwijkingen bij de foetus die anders zijn dan trisomie 21, 18 of 13
Groep 2: chromosoomafwijkingen in de placenta
Groep 3: (heel zeldzaam) chromosoomafwijkingen bij de zwangere zelf. Een zwangere vrouw die voor de NIPT kiest moet vervolgens een keuze maken of ze de eventuele nevenbevindingen wel of niet wil weten. Als zij die niet wil weten, wordt bij de analyse een filter toegepast. Het laboratorium ziet dan eventuele afwijkingen op andere chromosomen dan 21,18, 13 niet.

TRIDENT-1

De NIPT wordt binnen de TRIDENT-1 studie onderzocht bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico op een kind met Down-, Edwards- of Patausyndroom. NIPT is een nieuwe test waarbij het bloed van een zwangere vrouw gebruikt wordt om na te gaan of het ongeboren kind

mogelijk een van deze aandoeningen heeft. Hierdoor hebben de meeste hoog-risico zwangeren geen invasieve vlokkentest of vruchtwaterpunctie meer nodig en kunnen zij het miskraamrisico vermijden.

TRIDENT-2

Sinds 1 april 2017 kunnen ook de zwangeren die geen verhoogd risico hebben op een kind met down-, edwards-, of patausyndroom kiezen voor NIPT. Dat betekent dat bijna alle zwangere vrouwen die dat wensen de NIPT kunnen laten doen. De NIPT wordt dan binnen de TRIDENT-2 studie aangeboden als eerste test, zonder voorafgaande combinatietest. Zwangeren kunnen nog wel blijven kiezen voor de combinatietest.

Verloskundig zorgverlener

De verloskundige, huisarts, verpleegkundige of gynaecoloog die de zwangerschap begeleidt.

Vlokkentest

Het wegnemen van een stukje weefsel van de placenta bij de zwangere (via de buikwand of vaginaal). De cellen in het weefsel worden onderzocht op chromosoomafwijkingen bij de foetus.

Vruchtwaterpunctie

Het wegnemen van vruchtwater via een naald in de buikwand. De lichaamscellen in het vruchtwater worden onderzocht op chromosomenafwijkingen bij de foetus.

16 Afkortingen

AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
BSN	Burgerservicenummer
CRL	Crown Romp Length
DIN	Digitale Individuele Nascholing
DVO	Dienstverleningsovereenkomst
ECHI	European Community Health Indicators
EU	Europese Unie
GEB	Gegevensbeschermingseffectbeoordeling
GR	Gezondheidsraad
GUO	Geavanceerd Ultrageluid Onderzoek (geavanceerd echoscopisch onderzoek)
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
ISO	Internationale Organisatie voor Standardisatie
KNOV	Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
LIMS	Laboratorium informatie management systeem
NEN	Nederlandse Norm
NIPT	Niet-invasieve prenatale test
NT	Nuchal Translucency (Nekplooiemeting)
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Proteine -A
PND	Centrum voor Prenatale Diagnostiek
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RIVM-CvB	Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM
RIVM-GZB	Centrum Gezondheidsbescherming van het RIVM
SEO	Structureel echoscopisch onderzoek
UMC	Universitair medisch centrum
VIS	Verloskundig InformatieSysteem
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VKGL	Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
Vrij β -hCG	Vrije beta-subunit humaan choriogonadotrofine
VWS	Het ministerie voor Volksgezondheid Welzijn en Sport
Wafz	Wet afbreking zwangerschap
WABVPZ	Wet aanvullende bepalingen verwerking persoonsgegevens in de zorg
Wbmv	Wet op bijzondere medische verrichtingen
WBO	Wet op het Bevolkingsonderzoek
Wet BIG	Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg
WGBO	Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst
Wkkgz	Wet Kwaliteit, klachten en geschillen Zorg

Bijlage 1 Reactie minister VWS op advies GR

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

De Voorzitter van de Tweede Kamer der
Staten-Generaal
Postbus 20018 2500 EA DEN HAAG

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Datum 23 november 2018
Betreft Beleidsreactie op
Gezondheidsraadadvies prenatale screening

Kenmerk
1105420-161828-PG

Geachte voorzitter,

Bijlage(n)
1

De technologische en wetenschappelijke ontwikkelingen rond prenatale screening gaan snel. Daardoor is het mogelijk om eerder in de zwangerschap eventuele aandoeningen bij het ongeboren kind te vinden. De nieuwe testen en technieken zijn betrouwbaarder en daarom zijn minder ingrijpende vervolgonderzoeken nodig. Nieuwe mogelijkheden roepen tegelijkertijd wel vragen op over de kaders waarbinnen deze vernieuwingen moeten worden toegepast.

Uw brief
-

Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.

Omdat er steeds meer vragen rijzen over de totale keten van prenatale screening, heeft de voormalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad op 5 maart 2015 gevraagd om het gehele prenatale screeningsprogramma tegen het licht te houden en daarbij opnieuw naar de ethische kaders voor de screening te kijken. Daarbij heeft zij ook advies gevraagd over de stand van de wetenschap op het gebied van prenatale screening en de plaats die wetenschappelijke ontwikkelingen in de totale keten zouden kunnen innemen.

Op 22 december 2016 ontving u het advies van de Gezondheidsraad. Op 18 april 2017 heeft de voormalige staatssecretaris van VWS een uitstelbrief aan uw Kamer toegestuurd omdat het dossier controversieel was verklaard. Vervolgens heeft het door drukke werkzaamheden enige tijd geduurd voordat op dit advies een reactie kon worden geformuleerd. Met deze brief geven wij ons beleidsstandpunt op het advies. Als eerste gaan wij in op de normatieve kaders voor screening op aangeboren aandoeningen en afwijkingen waarover de Gezondheidsraad in voorgaande jaren reeds heeft geadviseerd. Voor de niet invasieve prenatale test (NIPT) wordt een uitvoeringstoets voorbereid met het oog

op invoering van de NIPT als eerste test voor down-, edwards- en patausyndroom. Mits uitvoerbaar nemen wij de aanbeveling van de Gezondheidsraad over om het structureel echoscopisch onderzoek (SEO, 20-wekenecho) te vervroegen naar 18 weken. Ten aanzien van de invoering van een extra SEO aan het einde van het eerste trimester zal VWS in samenwerking met RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek, ZonMw en de Gezondheidsraad een aantal openstaande vragen laten onderzoeken. Wij sluiten ons op hoofdlijnen aan bij de adviezen van de Gezondheidsraad over counseling met betrekking tot prenatale screening, waarvan een aantal al in werking is gezet. Tot slot geven wij een korte reactie op de aanbevelingen voor andere screeningen rond zwangerschap en geboorte.

In de bijlage wordt weergegeven uit welke onderdelen het huidige prenatale screeningsprogramma bestaat.

Normatieve aspecten

Het doel van prenatale screening op aangeboren aandoeningen en afwijkingen is om zwangere vrouwen die dat wensen tijdig te informeren over de aan- of afwezigheid van een aandoening of afwijking bij het ongeboren kind. Daarmee worden zij in staat gesteld bij een afwijkende uitslag te besluiten zich voor te bereiden op de geboorte van een kind met een aandoening of afwijking of de zwangerschap af te breken. De geïnformeerde keuze van de aanstaande ouders, het recht op weten en het recht op niet-weten staan centraal bij elke stap van de prenatale screening op aangeboren aandoeningen en afwijkingen.

Aanstaande ouders verschillen in de mate waarin zij tijdens de zwangerschap behoefte hebben aan informatie over eventuele aandoeningen of afwijkingen van hun kind. Het is dan ook aan hen om wel of niet te kiezen voor prenatale screening. Prenatale screening kan wijzen op aandoeningen of afwijkingen bij het ongeboren kind. De keuze die aanstaande ouders in dit geval maken uit de verschillende handelingsopties is persoonlijk en kan als belastend worden ervaren.

Uitgangspunt is en blijft dat goede zorg, begeleiding en voorzieningen beschikbaar zijn voor mensen met aangeboren aandoeningen of afwijkingen en hun ouders of verzorgers. Naast goede zorg is het van belang dat in onze samenleving mensen met een aandoening hun leven kunnen leiden zoals zij dat willen met zo veel mogelijk eigen regie. Wij vinden het van het grootste belang dat in onze samenleving iedereen, ook mensen met een aangeboren aandoening of afwijking, welkom is en mag meedoen. Dit doet recht aan de waarde van elk leven.

De Gezondheidsraad heeft eerder geadviseerd over de ethische kaders die van toepassing zijn bij prenatale screening. Deze zijn beschreven in de adviezen Genetische screening (1994), Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine- echoscopie (2001), Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten (2007), Screening: tussen hoop en hype (2008) en NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening (2013). De Gezondheidsraad bevestigt dat deze kaders nog altijd van toepassing zijn. Een belangrijk algemeen criterium van de Gezondheidsraad bij screening is dat de voordelen voor de deelnemer groter moeten zijn dan de nadelen. Verder moet het gaan om een belangrijk

gezondheidsprobleem, de screening moet zinvolle uitkomsten hebben, er moet een betrouwbare en valide screeningsmethode zijn waarvan de kwaliteit gewaarborgd is, deelname aan de screening moet gebaseerd zijn op een vrijwillige geïnformeerde keuze en de screening moet doelmatig gebruik maken van middelen. Voor de screening op aangeboren aandoeningen en afwijkingen geldt daarnaast nog dat deze zo vroeg mogelijk in de zwangerschap plaatsvindt, zodat er voldoende tijd is voor vervolgdagnostiek en de beslissing over de voortzetting van de zwangerschap, zo geeft de raad aan.

In de praktijk kan prenatale screening op aangeboren aandoeningen en afwijkingen ook inzichten opleveren, waarmee interventies tijdens de zwangerschap of bevalling kunnen worden gedaan die tot gezondheidswinst leiden. Verdere wetenschappelijke ontwikkelingen op dit vlak kunnen in de toekomst aanleiding geven om het doel van screening te verbreden en ook gericht in te zetten op gezondheidswinst. Indien deze aanleiding zich voordoet zullen wij de Gezondheidsraad hierover om advies vragen.

Wetenschappelijke ontwikkeling: screening met NIPT

NIPT in onderzoekssetting

Ouders die dit willen, kunnen een screening laten uitvoeren om de kans te bepalen dat het ongeboren kind down-, edwards- of patau syndroom heeft. Een ontwikkeling in deze screening is de niet-invasieve prenatale test (NIPT). Tot 1 april 2017 vond screening in eerste instantie plaats door middel van de combinatietest. Bij een verhoogde kans werd vervolgonderzoek aangeboden.

Voorheen werd het vervolgonderzoek uitgevoerd met een vlokcentest of vruchtwaterpunctie, maar sinds 1 april 2014 is het in onderzoekssetting ook mogelijk om bij een verhoogde kans op basis van een combinatietest eerst een NIPT te laten doen voordat over wordt gegaan tot meer invasief vervolgonderzoek.

Sinds 1 april 2017 kan in onderzoekssetting ook gekozen worden voor de NIPT als eerste screeningstest, zonder voorafgaande combinatietest. Bij een afwijkende NIPT uitslag blijft invasief onderzoek (vlokcentest of vruchtwaterpunctie) nodig om te bevestigen of er bij het ongeboren kind sprake is van één van de genoemde syndromen. De NIPT is beschikbaar voor zwangere vrouwen in het kader van wetenschappelijk onderzoek naar de implementatie van de NIPT. Dit onderzoek loopt tot 1 april 2020. Uit de eerste resultaten die in het najaar van 2017 beschikbaar kwamen blijkt dat ongeveer 3% van de zwangere vrouwen kiest voor de combinatietest en ongeveer 40% voor de NIPT. De meerderheid van de zwangere vrouwen kiest ervoor om de screening niet te doen.

De Gezondheidsraad adviseert de NIPT in te voeren als screeningstest in plaats van de combinatietest, omdat de NIPT betrouwbaarder is. De NIPT geeft veel minder vaak ten onrechte aanwijzingen aan voor down-, edwards- of patau syndroom. Daarom is minder vaak invasief vervolgonderzoek nodig. Bij de NIPT komt ook minder vaak voor dat de test niets aanwijst, terwijl het kind later wel down-, edwards- of patau syndroom blijkt te hebben. Een ander voordeel is dat de NIPT niet aan een specifieke periode in de zwangerschap is gebonden.

Wij geven vanzelfsprekend gevolg aan het Regeerakkoord en zorgen ervoor dat de NIPT beschikbaar blijft. Dit is in lijn met het advies van de Gezondheidsraad. De minister van VWS zal het RIVM dan ook de opdracht geven om een uitvoeringstoets te doen en de continuïteit te waarborgen. Teneinde de status quo te handhaven, wordt de onderzoeksetting verlengd tot na 2020. Dit onderzoek biedt meer inzicht in de nevenbevindingen die met de NIPT kunnen worden aangetroffen. Conform het Regeerakkoord blijft een eigen betaling gelden in aanvulling op de subsidie en wordt de NIPT niet in het basispakket opgenomen.

De mogelijkheid om de combinatietest te doen blijft voorlopig bestaan voor vrouwen die dat willen. De uitvoeringstoets van het RIVM zal onder andere moeten uitwijzen in hoeverre het wenselijk is om in de toekomst de combinatietest beschikbaar te blijven stellen naast de NIPT. Mits de uitvoeringstoets noch het lopende onderzoek hiertoe belemmeringen aangeven is het onze intentie dat na april 2020 de NIPT beschikbaar blijft als eerste screeningstest, conform het advies van de Gezondheidsraad. Dit heeft tot doel de kwaliteit van de aangeboden screening op down-, edwards- en patausyndroom te vergroten, niet om te zorgen dat er meer wordt gescreend.

De screening is gericht op down-, edwards- en patausyndroom. In de onderzoekssetting hebben de deelnemers echter ook de keuze om nevenbevindingen te horen te krijgen. Uit de eerste onderzoeksresultaten blijkt dat 80% van de deelnemers hiervoor kiest. Doordat dit een actieve keuze is blijft het recht op niet-weten geborgd.

Gezien de behoefte bij een merendeel van de deelnemers om nevenbevindingen te horen wordt deze mogelijkheid voorlopig voortgezet. Het onderzoek kijkt onder andere naar hoe de mogelijkheid om nevenbevindingen te horen wordt beleefd door deelnemers. De resultaten komen vanaf 2021 beschikbaar. Aan de hand van de onderzoeksresultaten kan het rapporteren van nevenbevindingen worden geëvalueerd.

Indien in de toekomst de vraag opkomt of andere aandoeningen aan de test kunnen worden toegevoegd zullen wij de Gezondheidsraad vragen bij zijn advisering hierover rekening te houden met de medisch-wetenschappelijke noodzaak, de medisch-ethische dimensie en de bredere maatschappelijk-politieke afweging.

Toegankelijkheid en eigen betaling

In het huidige programma van prenatale screening betalen zwangere vrouwen de screening op down-, edwards- en patausyndroom zelf. In het geval van een combinatietest betaalt de vrouw hier € 170,13 voor. Wanneer vrouwen ervoor kiezen in onderzoekssetting een NIPT te laten doen dekt een subsidie een deel van de kosten zodat de kosten voor de vrouw vergelijkbaar zijn met die voor de combinatietest. De eigen betaling van de vrouw is dan € 175. Volgens de Gezondheidsraad lijken de kosten voor prenatale screening op down-, edwards- en patausyndroom voor bepaalde groepen een belemmering, waardoor de bereikbaarheid wordt verkleind. De raad benadrukt in zijn advies het belang van de toegankelijkheid tot prenatale screening. In

het Regeerakkoord is opgenomen dat de subsidie voor de NIPT wordt voortgezet. Daarmee blijft de toegankelijkheid voor vrouwen van de NIPT vergelijkbaar met de toegankelijkheid van de combinatietest. De screening op down-, edwards- en patausyndroom blijft een keuze van de ouders, dit is geen routinetest. Screening is een optie, geen recht of plicht.

Wetenschappelijke ontwikkeling: screening met echoscopie

Echoscopisch onderzoek in het tweede trimester (20-wekenecho)
De optie voor echoscopisch onderzoek in het tweede trimester moet volgens de Gezondheidsraad blijven bestaan. Daarbij pleit de raad ervoor om, bij ouders die voor deze screening kiezen, dit echoscopisch onderzoek vanaf 18 weken en uiterlijk met 20 weken uit te voeren. In het geval een afwijking wordt geconstateerd is er dan meer tijd voor vervolgdagnostiek en voor ouders om hun opties te onderzoeken en af te wegen. Wij nemen het advies van de Gezondheidsraad over om het echoscopisch onderzoek in het tweede trimester bij voorkeur, en mits uitvoerbaar, in week 18 uit te voeren. De staatssecretaris van VWS zal het RIVM vragen de uitvoeringsconsequenties in beeld te brengen. Hierbij zal ook aandacht zijn voor waarborgen en randvoorwaarden voor een goede registratie en monitoring van de opbrengst uit echoscopisch onderzoek. De verschillende beroepsgroepen zullen door het RIVM bij de uitvoeringstoets worden betrokken. De verwachting is dat de uitkomsten van deze uitvoeringstoets eind 2019 beschikbaar zijn, waarna de staatssecretaris van VWS uw Kamer zal informeren over de uitkomsten hiervan en de verdere besluitvorming.

Echoscopisch onderzoek in het eerste trimester (13-wekenecho)

Onderzoek wijst uit dat een deel van de ernstige afwijkingen die nu kunnen worden ontdekt bij de 20-wekenecho al aan het einde van het eerste trimester van de zwangerschap zichtbaar zijn. De Gezondheidsraad noemt als belangrijke voordelen van een vroege echo dat er meer tijd is voor vervolgdagnostiek en voor een beslissing over het al dan niet voortzetten van de zwangerschap. Daarnaast betoogt de raad dat eerder kennis hebben van een afwijking een eventuele afbreking minder traumatisch maakt en dat het tegemoet komt aan de reproductieve autonomie van zwangere vrouwen. Als nadeel wordt genoemd dat als er veel onterechte of onduidelijke bevindingen zijn, een vroege echo kan leiden tot meer ongerustheid in plaats van tot meer handelingsopties. Bovendien kan sprake zijn van valse geruststelling, omdat niet alle structurele afwijkingen in de 13e week van de zwangerschap kunnen worden opgespoord. Een extra echo leidt ook tot hogere kosten.

Uit de resultaten van recent wetenschappelijk onderzoek is nog niet voldoende duidelijk geworden wat de vroege echo kan opbrengen en hoe de verhouding is van voor- en nadelen. Daarnaast geeft de Gezondheidsraad in zijn advies aan dat de wetenschappelijke onderbouwing nog lacunes bevat. De opbrengst en het aantal fout-positieve, fout-negatieve en onduidelijke uitslagen zijn nog niet duidelijk.

Wij hechten aan zorgvuldige besluitvorming over de 13-wekenecho. Mede in het licht van het vervroegen van de 20-wekenecho naar 18

weken, is er nog onvoldoende informatie om de voor- en nadelen van een 13-wekenecho af te wegen. Ook de huidige uitvoeringspraktijk t.a.v. echo's rond de 13e week en het perspectief van zwangere vrouwen ten aanzien van een eventuele 13-wekenecho is nog onvoldoende duidelijk. Tegelijkertijd is het ook denkbaar dat de stand van de wetenschap zich in de tijd sinds de Gezondheidsraad haar advies uitbracht verder heeft ontwikkeld. VWS zal daarom in samenwerking met RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek, ZonMw en de Gezondheidsraad uitwerken welke nieuwe kennis beschikbaar is, welke vragen nu nog openstaan en welke vervolgstappen nodig zijn om deze informatie boven water te krijgen. De staatssecretaris van VWS zal uw Kamer voor de zomer hier nader over informeren.

Counseling

Kwaliteit van counseling

Voordat een vrouw overgaat tot prenatale screening op aandoeningen en afwijkingen krijgt zij een counselingsgesprek. In het counselingsgesprek krijgt de zwangere (en haar partner) informatie over het doel van prenatale screening, de aandoeningen en de testen die mogelijk zijn. De counselor biedt desgewenst ook ondersteuning bij het verwerken van deze informatie zodat de zwangere een geïnformeerde keuze kan maken. Bij zowel de screening op down-, edwards- en patausyndroom als het structureel echoscopisch onderzoek geldt dat het een bewuste keuze is om deze screening te doen. Afzien van screening is evenzeer een reële keuze. De Gezondheidsraad stelt terecht dat goede counseling van groot belang is, ongeacht welk programma van prenatale screening aangeboden wordt.

Halverwege 2017 zijn, na een intensief verbetertraject en in lijn met het advies van de Gezondheidsraad, de kwaliteitseisen voor de counseling opnieuw vastgesteld:

- alle counselors dienen verplicht 1 keer per 2 jaar een door de regionale centra goedgekeurde bijscholing specifiek op het gebied van counselingsvaardigheden te volgen;
- de counseling prenatale screening wordt zo georganiseerd dat er minimaal 30 minuten beschikbaar zijn voor counseling;
- de counseling prenatale screening vindt plaats in een apart gesprek (dus los van bijvoorbeeld de intake of een echoscopie).

De Gezondheidsraad ziet een eventuele toekomstige verbreding en vermenging van doelen van de screening als uitdaging voor de counseling. Wij zien het punt van de Gezondheidsraad en de uitdagingen die ontstaan door een toenemende complexiteit. Voldoende tijd en goede kwaliteit van de counseling is en blijft van groot belang. In het huidige prenatale screeningsprogramma heeft een zwangere vrouw die aangeeft informatie te willen over de mogelijkheid om te screenen, een counselingsgesprek met de verloskundige of de gynaecoloog. Voor dit gesprek staat 30 minuten en dit zou voldoende tijd moeten zijn om alle informatie en vragen door te nemen. Vooral ook in combinatie met de beschikbare informatiematerialen en de website www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl. Aan de hand van deze website kunnen vrouwen zich voorbereiden op het counselingsgesprek. Professionals mogen de counseling uitvoeren als zij een contract hebben met een regionaal centrum (de organisaties die de uitvoering van de

prenatale screening in de regio coördineren). In het contract zijn kwaliteitseisen vastgelegd voor de counseling, kwaliteitseisen aan de opleiding en eisen voor het aantal gesprekken. De regionale centra bewaken en monitoren dat counselors voldoen aan deze kwaliteitseisen. Bij de ontwikkeling van trainingmaterialen voor de counselors worden ook de ouder- en patiëntenverenigingen betrokken.

Net als uw Kamer hechten wij aan een kwalitatief goede en waardevrije counseling. Dit jaar doorlopen alle counselors conform de nieuwe kwaliteitseisen een vaardigheidstraining. De gespreksleidraad voor counselors houdt rekening met het bestaan van verschillende doelgroepen, bijvoorbeeld door counselors te laten aftasten wat de normen en waarden zijn van de zwangere (en haar partner). Het RIVM laat eindmetingen uitvoeren om na te gaan of de nieuwe kwaliteitseisen resulteren in een betere kwaliteit van de counseling. Daarnaast werkt het RIVM aan een toetsingmethode waarmee objectief kan worden beoordeeld of counselors in verschillende situaties voldoende counselingsbekwaam zijn. Deze toetsing zal vanaf volgend jaar gaan plaatsvinden. De staatssecretaris van VWS zal uw Kamer op de hoogte houden van de resultaten en eventuele vervolgacties die hieruit voortvloeien. Hiermee geven wij uitvoering aan de op 22 februari 2017 ingediende en aangenomen moties (Tweede Kamer, vergaderjaar 2016–2017, 29 323, nr. 111 en 114).

Toegankelijkheid van informatie

Adequate informatie is een voorwaarde om een prenatale screening te kunnen accepteren of weigeren, vindt de Gezondheidsraad. De raad is er daarom voorstander van om het zogenoemde 'aankaarten' (vragen of de zwangere vrouw informatie wenst te ontvangen over prenatale screening) te laten vervallen en vrouwen in elk geval standaardinformatie aan te bieden. Wij delen de visie van de Gezondheidsraad dat een vrouw voldoende handvatten moet hebben om te kunnen beslissen of ze informatie wil over screening. Daarbij hechten wij wel aan het recht op niet weten. In de richtlijnen voor verloskundigen is ten aanzien van aankaarten opgenomen dat verloskundigen informatie over de prenatale screeningsonderzoeken niet op mag dringen. Als een verloskundige twijfelt of de zwangere de vraag of ze nadere informatie wenst begrepen heeft stelt ze in het kader van goed hulpverlenerschap wel aanvullende informatie beschikbaar, bijvoorbeeld voorlichtingsmateriaal van het RIVM. Daarmee is de huidige praktijk wat ons betreft in lijn met het advies van de Gezondheidsraad omdat standaardinformatie voor iedereen toegankelijk is maar er geen informatie wordt opgedrongen.

Als een zwangere vrouw wel informatie wil over prenatale screening, dan heeft zij voor het counselinggesprek tal van mogelijkheden om zelf informatie te verkrijgen. De hierboven genoemde website www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl bevat informatie over prenatale screening, een keuzehulp 'bewust kiezen', ervaringsverhalen en informatie over de syndromen van Down, Edwards en Patau. De zwangere vrouw kan op elk moment in het proces aangeven geen

informatie of niet meer informatie te willen krijgen of kan aangeven niet verder te willen met prenatale screening.

De Gezondheidsraad vindt het voeren van het counselingsgesprek belangrijk, maar vindt niet dat het als voorwaarde voor het meedoen aan de screening moet gelden. Wij vinden counseling van zeer groot belang en zien dit als een voorwaarde om te waarborgen dat een vrouw goed geïnformeerd en doordacht het besluit neemt of ze deel zal nemen aan screening. De keten van verloskundige zorg is erop gericht dat alle vrouwen die deelnemen aan prenatale screening counseling hebben gekregen. Het counselingsgesprek is maatwerk, waarbij wordt aangesloten op de behoeften van de vrouw. Wanneer een vrouw kiest voor screening krijgt ze een (verwijs)brief mee waarop staat dat de counseling heeft plaatsgevonden of wordt deze informatie doorgestuurd via het elektronisch patiëntendossier. Hiermee moet worden gewaarborgd dat alle vrouwen die meedoen aan screening hierover zijn gecounseld.

Ten aanzien van de geïnformeerde keuze om wel of niet te screenen is de Gezondheidsraad van mening dat onderzoek nodig is om na te gaan hoe counselors zwangere vrouwen zo goed mogelijk kunnen ondersteunen bij het maken van de keuzes. Dit geldt in het bijzonder bij zwangere vrouwen met lage gezondheidsvaardigheden of die de Nederlandse taal minder goed beheersen. Ook vindt de raad het van belang na te gaan hoe de voorwaarden voor het maken van een geïnformeerde keuze optimaal kunnen worden gerealiseerd en hoe een geïnformeerde keuze op basis van de nieuwste inzichten het beste gemeten kan worden. In het kader van het nieuwe ZonMw programma Zwangerschap en Geboorte II (looptijd 2016-2021) is onder andere aandacht gevraagd voor onderzoek naar de geïnformeerde keuze bij prenatale screening. ZonMw wordt gevraagd de door de Gezondheidsraad genoemde aspecten daarin mee te nemen.

Vervolg op screening

In het geval van een afwijkende uitslag wordt vanuit de zorg counseling geboden bij een Centrum voor Prenatale Diagnostiek. Deze counseling in het kader van de verdere diagnostiek valt buiten de reikwijdte van het Gezondheidsraadadvies en daarmee deze brief. Op de website www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl is wel informatie over deze post-test counseling opgenomen. Hier wordt ook de optie van het informatie verkrijgen via bijvoorbeeld de Stichting Downsyndroom genoemd. Bij de ontwikkeling van voorlichtingsmaterialen voor aanstaande ouders is de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties actief betrokken via de werkgroep voorlichting en deskundigheidsbevordering. Voorlichtingsmaterialen worden ook voorgelegd aan de Stichting Downsyndroom.

Andere screeningen rond zwangerschap en geboorte

Preconceptionele dragerschapsscreening

De Gezondheidsraad adviseert om bij de eventuele invoering van preconceptionele dragerschapsscreening op basis van recent onderzoek te besluiten op welke aandoeningen deze screening gericht zou moeten zijn, aan wie deze mag worden geboden en op welk moment. Hierbij verwijst de Gezondheidsraad onder andere naar het onderzoek van het

UMC Groningen. Op 6 juli 2018 heeft de minister van VWS antwoord gegeven op vragen van Kamerleden Bruins Slot, Dik-Faber en Van der Staaij over preconceptionele dragerschapstests. Op dit moment zien wij geen aanleiding om het beleid, zoals geschetst in de antwoorden van de minister, te wijzigen. Wij zullen uw Kamer informeren indien in de toekomst nieuwe feiten aanleiding geven tot een heroverweging van dit beleid.

Risicostratificatie

De Gezondheidsraad heeft zich ook gebogen over de mogelijkheden om risicostratificatie toe te passen voor zwangerschapsvergiftiging, spontane vroeggeboorte, foetale groei beperking en zwangerschapsdiabetes. Bij risicostratificatie worden vrouwen die op basis van voortekenen hoog risico lopen op zwangerschapscomplicaties preventief behandeld. Wanneer in de toekomst over zou worden gegaan op risicostratificatie dan bestaat een gedeeltelijke overlap met de prenatale screening. Volgens de Gezondheidsraad is er op korte termijn onvoldoende wetenschappelijk bewijs om risicostratificatie toe te passen voor zwangerschapscomplicaties. Wel verwacht de raad binnen de komende vijf tot tien jaar ontwikkelingen die relevant zijn voor risicostratificatie voor zwangerschapsvergiftiging (pre-eclampsie) en screening op en behandeling van vroeggeboorte. Zodra deze wetenschappelijke ontwikkelingen ver genoeg zijn, zullen wij de Gezondheidsraad hierover om advies vragen.

Om te bepalen of de risico's van het niet ontdekken en niet behandelen van zwangerschapsdiabetes opwegen tegen de kosten en belasting van universele screening zijn kosteneffectiviteitsstudies nodig, vindt de raad. Wij zullen bekijken of aanvullend onderzoek op dit punt nodig is naast de lopende ZonMw studies naar predictiemodellen voor zwangerschapsdiabetes. Momenteel wordt onderzocht of het gebruik van gevalideerde predictiemodellen in combinatie met ontwikkelde zorgpaden leidt tot betere uitkomsten bij moeder en kind. Daarbij wordt ook gekeken naar de verhouding tussen kosten en effectiviteit van het wel of niet gebruiken van predictiemodellen in de zorg voor zwangeren. Medio 2019 zijn de resultaten van de studies bekend en hierna zullen wij uw Kamer hierover nader informeren.

Prenatale screening op infectieziekten en erythrocytenimmunisatie (PSIE)

De PSIE is een landelijk bevolkingsonderzoek waarbij een zwangere vrouw bloedonderzoek aangeboden krijgt in het eerste verloskundig consult. De

Gezondheidsraad adviseert geen aanpassing van deze screening, omdat er geen wetenschappelijke ontwikkelingen zijn die daartoe aanleiding geven. Dit advies nemen wij over.

Tot slot

Prenatale screening maakt onderdeel uit van een samenhangende keten van screening rond zwangerschap en geboorte. De in deze brief beschreven verbetertrajecten, implementatiestudies en (vervolg)onderzoeken dragen bij aan een zorgvuldige, goed georganiseerde en met kwaliteitswaarborgen omgeven prenatale screening, waarin ruimte is voor innovaties. Ook in de andere onderdelen van de keten volgen de technologische en wetenschappelijke

ontwikkelingen elkaar in hoog tempo op. Dit brengt uitdagingen met zich mee die doorlopend om nieuwe keuzes vragen, die in samenhang met de gehele keten moeten worden gezien en waarbij zorgvuldigheid voorop staat.

Belangrijk is om nog eens te onderstrepen dat alle kinderen welkom zijn. Het is onze verantwoordelijkheid om de zorg voor ouders en kind zo in te richten en ter beschikking te stellen aan ouders en kind dat tijdens de zwangerschap, na de bevalling, in de eerste jaren en ook daarna alle kinderen de juiste zorg ontvangen. Ouders moeten zich gesteund voelen wanneer zij de keuze maken kinderen met een beperking op te voeden. We respecteren elke keuze, de keuze voor een eventuele zwangerschapsafbreking en de keuze voor het geboren laten worden van een kind.

Hoogachtend,

de minister van Volksgezondheid
Welzijn en Sport,

de staatssecretaris van
Volksgezondheid, Welzijn en
Sport,

Hugo de Jonge

Paul Blokhuis

Bijlage 2. Partijen betrokken bij de uitvoeringstoets NIPT

- De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG);
- De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV);
- Platform Regionale centra voor Prenatale Screening;
- Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP);
- Advies- en onderzoeksbureau Significant en Mitopics (t.b.v. advies over aanbestedingen);
- De Programmacommissie;
- Leden van de werkgroep kwaliteit;
- Werkgroep voorlichting en deskundigheidsbevordering;
- Het referentiecentrum (RIVM-GZB) voor de combinatietest;
- Werkgroep informatiehuishouding;
- Stuurgroep Peridos.

Leden van het NIPT consortium zijn bij aanvang van de uitvoeringstoets geïnterviewd en betrokken bij hoofdstuk 2 vooronderzoek en draagvlak.

Bijlage 3. Reacties betrokken partijen



RIVM
t.a.v. M. Hitzert Aydoğan
Postbus 20057
3502 LB UTRECHT

Utrecht, 12 maart 2020

Betreft: Uitvoeringstoets NIPT

Geachte mevrouw Hitzert,

Het dagelijks bestuur van de VKGN heeft uw verkenning met belangstelling gelezen en wil eerst haar waardering uitspreken voor uw werk. De door VKGN afgevaardigde leden die betrokken waren bij de opstelling van deze uitvoeringstoets zijn positief en het Dagelijks Bestuur neemt hun positieve reactie graag over. Er zijn wat ons betreft geen aanvullende vragen. We wensen u succes met implementatie van deze werkwijze die de zorg voor zwangeren zal verbeteren en blijven graag op de hoogte van de voortgang,

Namens het dagelijks bestuur,

met vriendelijke groet,

Bernadette van Nesselrooij
Secretaris Vereniging Klinische Genetica Nederland

VKGN, Postbus 2296, 3500 GG UTRECHT, telefoon 030- 6868769,
e-mailadres: secretariaat@vkgn.org



RIVM
t.a.v. mevrouw M. van Houte
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
e-mail:

Reactie op uitvoeringstoets NIPT
Ref.: YD/EvW022

Utrecht, 16 maart 2020

Geachte mevrouw Van Houte,

Wij danken u hartelijk voor het document 'uitvoeringstoets NIPT', d.d. 24 februari 2020.

Onderstaand treft u onze reactie aan. Tevens is het betreffende document separaat bijgevoegd waarin enkele van onderstaande punten nader zijn toegelicht.

Het nastreven van de NIPT als eerste keuze screeningstest is een goed streven. Wij zijn echter van mening dat er in het kader van toegankelijke zorg er nu een discussie zou moeten ontstaan over de hoogte van de eigen bijdrage van de NIPT. Kosten spelen nog immer een rol om af te zien van screening.

Toegankelijkheid en eigen betaling (pag. 17 van rapportage Uitvoeringstoets NIPT):

"In het huidige screeningsprogramma betalen zwangere vrouwen voor de combinatietest en voor de NIPT in onderzoekssetting ongeveer €175,-. Een subsidie dekt een deel van de kosten voor de NIPT zodat de kosten voor de zwangere vrouwen vergelijkbaar zijn met die voor de combinatietest.

In het Regeerakkoord is opgenomen dat deze subsidie wordt voortgezet": de NVOG pleit voor invoering in het basispakket of kosteloze aanbieding, zoals het SEO en de beoogde 13-wekenecho.

Verder onderstaand een aantal punten van aandacht, deze zijn ondergeschikt aan ondersteuning van het streven naar implementatie van de NIPT, kosteloos!

- Er is verwarring rondom de afnametermijn NIPT. Nu voor Trident 1 (o.b.v. verhoogd risico) vanaf 10 weken en Trident 2 ('alle zwangeren') vanaf 11 weken: is het voorstel dat

POSTADRES NVOG
POSTBUS 20875
3502 LB UTRECHT

BEZOEKADRES NVOG
MERCATORLAAN 1200
5E ETAGE, A-ZIJD
3528 BL UTRECHT

T +31 (0)88 13 44 700
E INFO@NVOG.NL
W WWW.NVOG.NL

KVK 40532508
IBAN NL70INGB9005312070
BIC INGBNL2A
BTW NL0065.06.447801

de NIPT als eerste test aangeboden gaat worden vanaf 10 weken?;

- Moeite met de tekst van de publiekssamenvatting, het gaat hier om een screenende test "de test onderzoekt dus niet of een kind een aandoening HEEFT!" maar alleen of er een aanwijzing is;
- Het is opmerkelijk dat het miskraamrisico na invasieve diagnostiek pas op pagina 19 wordt benoemd. Dit is tenslotte de reden dat er niet standaard bij alle zwangeren een invasieve test wordt uitgevoerd, en we ons juist richten op screening;
- In het document is de term "medische indicatie" verwarrend. Medische indicatie doet denken aan de "VIL" (Verloskundig Indicatie Lijst). Het gaat hier over een verhoogd risico op chromosomale afwijking o.b.v. voorgeschiedenis bijv. eerdere zwangerschap trisomie 21. Bij een verhoogd risico op chromosomale afwijkingen is de Leidraad 'Indicatiestelling prenatale diagnostiek' van toepassing en dus consultatie in een PND-centrum.
- Pagina 20 zegt iets over NIPT in het buitenland, dit blijft bestaan. Motivatie hiervoor is het ontbreken van informatie over de geslachtschromosomen in de NL-NIPT en de optie van screening naar monogenetische aandoeningen in het buitenland.
- Pagina 47 verwijst niet naar www.onderzoekvanmijnongeborenkind.nl, zoals op pag. 27; op pag. 27 ontbreekt de counseling over de SEO in de flowchart, dit is namelijk gezamenlijk met de counseling over down, patau, edwards.
- Exclusiecriteria voor NIPT zijn niet correct: echoscopische afwijkingen zijn ook een exclusie criterium (zie p. 92).
- Er wordt een enorme verandering verwacht na 2023. Het is niet inzichtelijk waarom. Verwachting is dat wanneer de huidige eigen bijdrage gehanteerd blijft er m.b.t. de aantallen weinig verandering zal zijn.

Indien u nadere vragen heeft en/of er onduidelijkheden zijn, dan vernemen wij dat graag. Wij zien uw reactie tegemoet.

Met vriendelijke groeten,
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie

Yvonne Dabekausen, secretaris Bestuur

Bijlage: Uitvoeringstoets NIPT incl. opmerkingen

CLBPS
Coöperatie Landelijk Beheer
Prenatale Screening U.A.

Mercatorlaan 1200
3528 BL UTRECHT

t: 030 - 307 87 72
e: info@clbps.nl

KvK: 70766371



Aan: drs. J. van Delden, Maastricht, 12 maart 2020
hoofd Centrum voor Bevolkingsonderzoek.

Geachte heer van Delden,

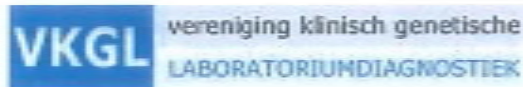
het Platform Regionale Centra prenatale screening heeft kennis genomen van de rapportage van de uitvoeringstoets NIPT. We complimenteren het CvB/RIVM voor dit gedegen werk. De Regionale Centra staan achter het voorstel om de NIPT te implementeren in het reguliere programma prenatale screening en om de combinatietest af te bouwen. Wel willen we aandacht vragen voor een aantal zaken:

- Vooral nog is de eigen bijdrage van zwangeren voor de NIPT €175. Dit blijft voor een aantal zwangeren de belemmerende factor om te kiezen voor NIPT. Aangezien een Wbo-plichtig bevolkingsonderzoek een zorgvuldig aanbod is vanuit de overheid aan mensen die daar niet om gevraagd hebben, vinden we het niet passend dat daarvoor een eigen bijdrage van zwangeren gevraagd wordt. Overwegingen op grond van eigen waarden van de zwangere en haar partner vinden wij de enige terechte basis om wel of niet deel te nemen aan screeningsonderzoek.
- We zien uit naar verder onderzoek betreffende nevenbevindingen van de NIPT en naar advies van de Gezondheidsraad over deze nevenbevindingen.
- We zijn benieuwd naar de resultaten van wetenschappelijk onderzoek naar het optimale zorgtraject in geval van nevenbevindingen.
- Tot op heden is het slechts beperkt mogelijk geweest om de follow-up van zwangerschappen te verzamelen. Een beperkende factor is dat er geen wettelijke grondslag is op basis waarvan zorginstellingen deze gegevens aan de Regionale Centra moeten leveren. Het is wenselijk als de aanlevering van deze gegevens gefaciliteerd wordt. Het koppelen van gegevens vanuit bestaande registratiesystemen is beperkt mogelijk en alleen op anonieme basis. Dit beperkt de Regionale Centra in het borgen van de kwaliteit van de zorguitvoering door echocentra en laboratoria. Ook de evaluatie van de screeningstesten en het programma prenatale screening is hierdoor beperkt.
- Een spoedig besluit van u is nodig, om alle werkzaamheden te kunnen uitvoeren voor zodat per april 2023 NIPT aangeboden kan worden binnen het reguliere programma prenatale screening.

Met vriendelijke groet,

Namens de Regionale Centra Prenatale Screening,

Mijntje Pieters, voorzitter Platform Regionale Centra,
Bestuurder Stichting Prenatale Screening Zuidoost Nederland
Postadres:
SPS ZON, p/a afdeling obstetrie & gynaecologie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht



Rotterdam, 16 maart 2020

Geachte Mw Hitzert,

Met belangstelling heeft de VKGL kennis genomen van de Uitvoeringstoets NIPT, zoals het document ons per mail bereikt heeft. Het document heeft voor zover wij kunnen beoordelen alle aspecten in beschouwing genomen.

De VKGL kan zich dan ook vinden in de conclusies van deze uitvoeringstoets. Hierbij zij het volgende opgemerkt:

Inhoudelijk:

1. De VKGL maakt zich zorgen over het strakke tijdschema en de implicaties voor de werkzaamheden gedurende de implementatieperiode.
 - o Meer specifiek: om het strakke schema te kunnen halen voor de invoering op 1 april 2023 moet VWS uiterlijk in september een keuze maken over welke test wordt aangeboden na 1-4-2023, beperkt of genooimbreed. De minister heeft de GR daarom om advies gevraagd. Dit moet onder hoge druk momenteel gebeuren, terwijl belangrijke data uit de TRIDENT-2 studie nog niet beschikbaar zijn, met name als het gaat om de klinische follow-up. Het is daarom van groot belang dat de GR de ongepubliceerde data van TRIDENT-2 ook mee kan nemen in haar afweging.
 - o De VKGL deelt de zorg omtrent de afstemming onder andere de 13 weken echo, omdat er in een kort tijdsbestek voor de zwangere veel zal veranderen.
 - o Er wordt gesproken over het afbouwen van de eerste trimester screening en de TRIDENT -1 en -2 studies naar april 2023 toe. Dit afbouwen is echter niet heel concreet ingevuld. Gevreesd kan worden voor een verlies van kapitaal en expertise indien dit niet goed geregeld wordt. De huidige laboratoria hebben tot die datum personeel aangenomen om de test uit te voeren, het is belangrijk dat deze afbouw niet te lang duurt.
 - o Zoals ook in het rapport gezegd, zal de uniforme registratie van de gegevens in Peridos een uitdaging blijven, zeker gezien de diverse informatiesystemen binnen de verschillende centra
2. Belangrijke voorwaarde in de opdracht is voor de VKGL dat de NIPT test onder de WBMV valt, en dat het uitgangspunt is om een test inclusief optie van nevenbevindingen aan te bieden, conform de huidige test. Dit staat echter niet vermeld onder 1.1, maar pas in hoofdstuk 9.1. waar ook nog het woord "voorlopig" bij staat. Ook in 1.5 ontbreken deze belangrijke randvoorwaarden van de opdrachtgever (VWS). Dit zou in 1.1. en 1.5 toegevoegd moeten worden.

3. Voor de referentiefunctie is het van belang dat deze wordt uitgevoerd door een klinisch genetisch laboratorium met WBMV vergunning, gezien de specifieke kennis en kunde.
4. Sommige doelstellingen zijn niet heel SMART geformuleerd (bv 'hoge kwaliteit'); hier moeten in het traject criteria voor opgesteld worden.
5. Pg 86, 9.2: "De screeningslaboratoria (bloedanalyseen diensten, ten minste twee, maximaal drie) die de bloedanalyse voor de NIPT uitvoeren;" De VI<GL vreest dat twee laboratoria te weinig is, gezien de huidige ervaringen met uitval en backup.

Tekstueel:

1. 2.1, P22. In de groep met een CPM werden ook congenitale afwijkingen gevonden, niet alleen een groeivertraging
2. 3.1.2: er is sprake van serum, dat moet bloed zijn
3. P40: de kerngroep bestaat niet uit de vertegenwoordigers van 8 vergunninghouders, maar uit de vertegenwoordigers van de 3 labs, die een mandaat hebben van de 8 vergunninghouders, aangevuld met vertegenwoordigers van de belangrijkste beroepsgroepen en de regionale centra.
4. Pg 93: 3 exclusiecriteria: daar ontbreekt er nog een, nl foetale echoscopische afwijkingen. Verder is dot 3 incompleet: het betreft immunotherapie in kader van kanker, niet immunotherapie an sich (zie gespreksleidraad voor counselors)

Met vriendelijke groet,
Namens bestuur VKLG

Lies Hoefsloot
Voorzitter



RIVM - Centrum voor Bevolkingsonderzoek
Team Prenatale Screening
T.a.v. Mw. Hitzert

Soest, 17 maart 2020
Referentie: CO 20-006
Betreft: reactie VSOP op de uitvoeringstoets NIPT

Geachte mevrouw Hitzert,

De VSOP maakt graag gebruik van uw aanbod te reageren op de uitvoeringstoets NIPT. Het prenatale screeningsprogramma op down-, edwards-, en patausyndroom en de toekomstige ontwikkelingen op dit terrein zijn immers van belang voor meerdere van de 86 patiëntenorganisaties voor zeldzame en genetische aandoeningen die bij de VSOP zijn aangesloten.

Allereerst onze complimenten voor deze uitgebreide en gedegen uitvoeringstoets NIPT als uitkomst van het desbetreffende advies van de Gezondheidsraad (2016) en de brief van de minister en staatssecretaris van VWS (2018) met de intentie de NIPT landelijk in te voeren als eerste screeningstest.

Er zijn veel ontwikkelingen binnen de Nederlandse geboortezorg en binnen de prenatale screening in het bijzonder. Naar verwachting wordt het eerste trimester Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) geïmplementeerd in dezelfde periode als de voorbereidingen voor de eventuele NIPT implementatie in het reguliere screeningsprogramma. Belangrijk bij de implementatie van de NIPT is dan ook hoe deze zich verhoudt tot het eerste trimester SEO, de PSIE en de termijnecho.

Daarbij zijn de ervaringen van zwangere vrouwen met de vele ontwikkelingen aan het begin van de zwangerschap uitermate relevant en dienen daarom goed gemonitord te worden. Ook het kostenaspect van de verschillende vormen van screening kan gevolgen hebben. Immers, terwijl het eerste trimester SEO naar alle waarschijnlijkheid wordt vergoed, geldt voor de NIPT een eigen betaling. De VSOP benadrukt grote waarde te hechten aan de toegankelijkheid van de NIPT voor alle Nederlandse vrouwen, ongeacht hun financiële draagkracht.

Onder de betrokken partijen is voldoende draagvlak voor deze implementatie. De vele ontwikkelingen binnen de geboortezorg en de prenatale screening vergen een zorgvuldige aanpak. De complexiteit zit vooral in de termijn waarin besluitvorming over de implementatie van de NIPT plaats gaat vinden, de onvoorziene juridisch processen, draagvlak voor het uitvoeren van de implementatie, voldoende capaciteit bij veldpartijen en de kosten. Het is van belang dat de kwaliteit van het reguliere programma niet onder druk komt te staan tijdens de implementatie van de NIPT.

Per april 2023 stopt de NIPT in onderzoeksetting en moet deze zijn overgenomen in het reguliere screeningsprogramma. Zonder adequate besluitvorming bestaat de kans dat er vanaf april 2023 geen screeningsaanbod beschikbaar is voor zwangeren die dat wensen. Wij hopen dat deze situatie niet zal ontstaan en dat de NIPT tijdig wordt overgenomen in het reguliere screeningsprogramma.

Overige opmerkingen:

Wij missen een beschrijving van de doelstelling van de screening in de samenvattingen, zoals deze wel vermeld staat in de inleiding. Het is belangrijk ook daar het uitgangspunt van dit programma te vermelden, namelijk: zwangeren en hun partner, indien ze dit wensen, tijdig informeren, zodat zij een keuze kunnen maken uit verschillende handelingsopties.

Hoofdstuk 4 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden Blz. 38

Patientenorganisaties:

De patientenorganisatie VSOP (Vereniging Samenwerken Ouder- en Patientenorganisaties) behartigt de belangen van hun cliënten met zeldzame en genetische aandoeningen.

Reactie: Patientenorganisatie VSOP, koepel voor zeldzame en genetische aandoeningen, vertegenwoordigt tevens de Patientenfederatie Nederland t.a.v. de NIPT.

Blz. 44: Werkgroepen en tijdelijke projectgroepen

In de Werkgroep Kwaliteit Zorguitvoering zitten afgevaardigden met expertise op het gebied van de combinatietest en het structureel echoscopisch onderzoek. Er zal tijdens de implementatie van de NIPT een werkgroep kwaliteit ingesteld worden door het RIVM-CvB specifiek voor de NIPT.

Reactie: Graag wijzen wij er op dat ook de VSOP deel uitmaakt(e) van deze werkgroep om daarin het patientenperspectief in te brengen.

Wij wensen u veel wijsheid bij de zorgvuldige implementatie van dit screeningsprogramma

Met vriendelijke groet,

Dr. Cor Oosterwijk
Directeur VSOP

Bijlage 4. Uitgangspunten aanbestedingen

Selectie bloedafnamelocaties

De volgende uitgangspunten kunnen voor deze selectie worden gebruikt:

1. Kwaliteit:
 - In het landelijke screeningsprogramma zal de analyse van de NIPT verricht worden door (2 tot 3 aanbesteedde) klinisch genetische laboratoria. Ook de bloedafnameorganisaties (acht tot maximaal twaalf) zullen worden aanbesteed. De laboratoria en bloedafnameorganisaties werken volgens de ISO15189 norm zodat alle partijen binnen eenzelfde kwaliteitssysteem werken.
De bloedafnameorganisaties mogen met subcontractors werken. Hierbij is van belang dat medewerkers die bloed afnemen opgeleid zijn voor het uitvoeren van venapuncties (6.1.1). Ook dienen dan afspraken gemaakt worden over registratie, versturen van bloed naar het laboratorium (temperatuur, termijn) en het bestellen van materialen, en gebruik van koeriersdiensten (6.1.2).
 - Routine in afname.
Mede doordat de administratieve handelingen rondom de bloedafname voor de NIPT anders dan standaard zijn is routine in afname (>10x per week per medewerker) gewenst.
2. Bereikbaar:
 - De zwangere hoeft niet verder dan *20 km te reizen naar een bloedafnamelocatie*. Hierdoor ontstaat een netwerk van voldoende bloedafnamelocaties, met een landelijke dekking verspreid over Nederland.
 - De bloedafnamelocatie hanteert *reguliere openingstijden*.
3. Betaalbaar:
 - Grotere organisaties met meerdere bloedafnamelocaties maken de bevoorrading en communicatie efficiënter; beter beheersbaar gezien de beperkte houdbaarheid van de bloedbuizen en de hoge kosten van de bloedafnamesets. Tevens beperkt dit het aantal dienstverleningsovereenkomsten (DVO) dat moet worden afgesloten en onderhouden.
 - Door bloedafnameorganisaties in eerste instantie zelf te laten betalen voor de afnamesets (dit gebeurt in de huidige situatie niet), ligt het voorraadbeheer (duur en beperkt houdbaar) bij de bloedafnameorganisaties zelf. Dit maakt hen mogelijk bewuster van voorraadbeheersing. Dit zelfde geldt voor de vervoerskosten van de bloedafnamelocaties naar het laboratorium. Wanneer de bloedafnamelocaties zelf de vervoerskosten in eerste instantie moeten betalen en dit met een standaard bedrag per zwangere vrouw vergoed krijgen, worden de kosten voor het vervoer beheerst.

NIPT set en bloedafname

De volgende uitgangspunten worden voor de aanbesteding de NIPT sets inclusief bloedbuizen gebruikt:

1. De NIPT afnameset (bloedbuis, barcode systeem, retourenvelop, instructie) wordt samen met de aanbesteedde laboratoria samengesteld.
2. De bloedbuizen zijn duurzaam, zodat zij tijdens transport of analyse niet kapot gaan. Mogelijke oplossing hiervoor zijn buizen gemaakt van kunststof in plaats van glas (is huidige situatie).
3. Garantie dat de buis hoort bij de zwangere vrouw. Oplossing hiervoor kan een 2-barcode-etiket systeem zijn.
4. Barcode-etiketten zitten op buis, waarvan één van de twee etiketten op het NIPT aanvraagformulier geplakt wordt. De etiketten op de bloedbuizen moeten voor analyse precies goed zitten om gelezen te kunnen worden door de geautomatiseerde apparaten. De kans dat dit mis gaat is erg groot, dus worden de buizen aangeleverd met barcode etiketten al op de buis.

Verzending

De volgende uitgangspunten worden gebruikt voor de vervoersdienst voor de NIPT bloedsamples van de bloedafnameorganisaties naar de laboratoria:

1. De bloedsamples dienen binnen X dagen bij het NIPT laboratorium te zijn.
2. De bloedafnameorganisaties betalen in eerste instantie zelf voor verzending (dit gebeurt in de huidige situatie niet) en ontvangen hiervoor een standaard tarief.

Bijlage 5. Procesbeschrijving 'Eigen betaling door zwangere vrouw'

Het huidige betaalproces verloopt als volgt:

- Als bij de counseling de zwangere aangeeft deel te willen nemen aan de NIPT, dan ontvangt de zwangere van de counselor een papieren aanvraagformulier met een aantal gegevens en wordt zij gewezen op de website www.niptbetalen.nl.
- Doorgaans zal zij thuis achter een computer de betreffende website benaderen. Daar dient zij handmatig twee maal (ter controle) de Peridos-code van het aanvraagformulier over te typen, een e-mail adres in te vullen, het uitvoerende laboratorium te selecteren dat op het aanvraagformulier staat (in verband met de uitbetaling van de bijdrage aan het lab) en akkoord te gaan met het privacy statement.
- Tot slot wordt de betaling verricht, waarop zij een pdf van het betaalbewijs ontvangt. Deze dient afgedrukt te worden en meegenomen worden naar de bloedafnamelocatie óf de pdf dient op de smartphone meegenomen worden om te laten zien.
- Op de bloedafnamelocatie wordt handmatig een controle uitgevoerd op het aanwezig zijn van het (of een) betaalbewijs. Het kan zo zijn dat de zwangere in een andere regio bloed laat prikken dan waar ze gecounseld is. Om afwijkingen in de betalingen en uitgevoerde laboratoriumbepalingen recht te trekken, worden éénmaal per jaar de betaalgegevens vergeleken en worden door de labs afwijkingen onderling verrekend.

Voor het gewenste proces wordt het volgende voorgesteld:

- Als bij de counseling de zwangere aangeeft deel te willen nemen aan de NIPT, dan ontvangt de zwangere een papieren aanvraagformulier. Dit formulier hoeft minder gegevens te bevatten dan in de huidige situatie (geen lab, bijvoorbeeld), maar bevat wel identificerende gegevens van de zwangere (om verwisselingen van het formulier bij counselor of lab te voorkómen), alsmede een QR-code.
- Door het scannen van een QR-code met een bankieren-app op de smartphone kan, desgewenst ter plekke, de eigen bijdrage overgemaakt worden. Deze QR-code bevat de Peridos-code en in Peridos wordt de betaling geregistreerd.
- De betaling kan dus worden verricht zonder eerst naar het Peridos-portaal te gaan. Hierin kan later wel, als onderdeel van het dossier van de zwangere, de betaling teruggevonden worden.
- Doordat Peridos de status van de betaling kent, is het niet nodig om een betaalbewijs mee te nemen naar de bloedafnamelocatie.
- Bij het scannen van het papieren aanvraagformulier op de bloedafnamelocatie wordt door Peridos gecontroleerd of voor deze aanvraag betaald is. Zo niet, dan krijgt de zwangere eventueel de mogelijkheid om dat ter plekke alsnog te doen, maar zonder betaling kan het proces op de bloedafnamelocatie niet verder en wordt er geen bloed afgenomen.

- Pas op het moment dat de bloedbuizen en het aanvraagformulier bij het ontvangende laboratorium worden gescand, is definitief bekend welk lab de betreffende aanvraag uitvoert (in de huidige situatie wordt het lab op het aanvraagformulier gekozen, maar dat kan foutief gebeuren). Het betreffende laboratorium wordt dan op dat moment correct in Peridos geregistreerd.
- Afhankelijk van nader te bepalen afspraken kan de financiële afhandeling direct plaatsvinden.

Bijlage 6. Procesbeschrijving 'digitalisering bloedafnamelocatie'

In de beschrijving van de huidige en gewenste situatie betreffende de rol van de informatievoorziening in het primaire proces staat globaal de optimalisatie van de workflow op de bloedafnamelocaties. Belangrijke kenmerken van de gewenste workflow zijn:

- De medewerkers van de bloedafnamelocaties krijgen een login en wachtwoord, waarmee ze toegang krijgen tot Peridos. Ze komen na inloggen meteen terecht op het juiste scherm in Peridos.
- Eerst wordt de Peridos-code gescand ter identificatie van de juiste zwangere. Deze code staat op het aanvraagformulier. Het aanvraagformulier zal blijven bestaan.
- Wanneer de zwangere te vroeg bloed komt prikken komt er een waarschuwing in beeld dat er niet geprikt mag worden. Er mag pas bloed geprikt worden met 11+0 weken.
- Voor de invoering van de digitalisering van de bloedafnamelocatie vóór de invoering van de NIPT geldt dat een item moet worden aangevinkt dat bevestigt dat de medewerker gecontroleerd heeft of de zwangere betaald heeft. Dit is een verplicht item. Indien niet is aangevinkt dat er betaald is, kunnen de vervolgstappen niet verder doorgevoerd worden.
(Let op: vanaf de invoering van de NIPT in het landelijke screeningsprogramma kent Peridos zelf de status van de betaling, dus is deze handmatige controle niet meer nodig. Zie ook voorgaande paragraaf. Omdat de optimalisatie van de bloedafnamelocaties eerder start van de invoering van de NIPT, wordt de functie tóch benoemd.)
- De cursor zal meteen op de juiste plaats staan om volgende gegevens aan te vullen:
 - Scannen barcode bloedbuis 1. Dit zal ongeveer evenveel tijd in beslag nemen als het plakken van een sticker.
 - Scannen barcode bloedbuis 2 (indien tweede buis nog relevant is). Dit zal ongeveer evenveel tijd in beslag nemen als het plakken van een sticker.
 - Registratie van bloedafname datum: automatisch zal de datum van bloedafname gezet worden op vandaag, omdat de koppeling van de bloedbuizen aan de Peridos-code nu direct bij afname gebeurt.
 - Registratie van de gegevens van de bloedafnamelocatie: doordat Peridos via login weet om welke medewerker en welk bloedafnamecentrum het gaat, worden deze gegevens niet meer handmatig ingevuld, wat een tijdsbesparing inhoudt.
- Het papieren formulier gaat samen met de bloedbuizen naar het NIPT laboratorium.
- Vervolgens wordt de analyse uitgevoerd en worden de resultaten hiervan opgeslagen in het eigen labsysteem (LIMS) van het betreffende screeningslaboratorium.
- Na autorisatie van de testuitslag worden de data terug naar Peridos gestuurd. In Peridos is dan het verslag beschikbaar.

- In de gewenste situatie kan dit verslag digitaal naar het VIS worden gestuurd.

Bijlage 7. Procesbeschrijving 'zwangeren zonder BSN'

Om gegevens in Peridos aan elkaar te relateren is het BSN nodig of een ander, voor elke zwangere, uniek nummer. Een ander landelijk bekend uniek nummer dan het BSN is op dit moment niet voorhanden. Het is ook niet goed mogelijk om op basis van andere gegevens een uniek nummer of ID te generen. Daarom ligt het voor de hand om de scope te beperken tot de NIPT. Hiermee wordt bedoeld dat bij de registratie van gegevens van een zwangere zonder BSN voor de NIPT-workflow, haar gegevens later niet aan andere zorgonderdelen binnen Peridos kunnen worden geregistreerd en er dus geen compleet zwangerschapsdossier kan worden gevormd. Het gaat hier echt alleen om het digitaal kunnen aanbieden van de NIPT-workflow.

Naast de reguliere workflow voor zwangeren met BSN kan er dan een workflow voor zwangeren zonder BSN worden gerealiseerd. Hierbij gelden de volgende aandachtspunten.

- Het moet voor een zorgverlener niet te eenvoudig zijn om voor de workflow voor zwangeren zonder BSN te kiezen, bijvoorbeeld voor die gevallen dat het BSN van de zwangere niet direct voorhanden is. Dit zou tot een vervuiling van de nu goed op orde zijnde database leiden, doordat er meer zwangeren deels met en deels zonder BSN in Peridos bekend zijn. Voor Peridos betekent dit incomplete zwangerschappen, waarvan de verschillende zorgonderdelen niet aan elkaar te relateren zijn.
- Op dit moment is het mogelijk om een aanvraag via ZorgMail, middels een MEDNIP-bericht digitaal naar Peridos te sturen. Peridos maakt op basis hiervan een cliënt (indien deze nog niet bestaat), zwangerschap (indien deze nog niet bestaat) en concept lab-aanvraag aan.
- Aanvragen voor zwangeren zonder BSN dienen altijd met de hand te worden ingevuld en kunnen niet via het MEDNIP bericht worden aangeleverd omdat deze niet automatisch verwerkt kunnen worden.
- Zorgverleners gebruiken soms niet-valide BSN's zoals 000000000 of 999999999. Hierdoor lijkt het op systeemniveau alsof een zwangere een BSN heeft, maar dit is niet werkelijk het geval. Peridos kent een lijst met veel-gebruikte niet-valide BSN's (zoals hierboven genoemd) en kan deze lijst gebruiken bij de workflow voor de BSN-loze lab-aanvraag NIPT door deze BSN's in het systeem en de berichten te verwijderen.
- Zowel de aanvragen als de uitslagen worden in dezelfde database tabel opgeslagen. Op die manier worden deze in de gebruikelijke rapportages die alleen de NIPT betreffen meegenomen. Het zal niet mogelijk zijn om deze gegevens aan andere zorgonderdelen te koppelen.

De voorgestelde workflow voor zwangeren zonder BSN is als volgt.

- De zorgverlener maakt in Peridos, handmatig, een lab-aanvraag aan. Op deze lab-aanvraag kan worden aangegeven dat het een zwangere zonder BSN betreft. Er kunnen dan ook extra gegevens worden ingevuld zoals graviditeit en pariteit.

- Bij het definitief maken van de lab-aanvraag genereert Peridos een zwangerschap, waarbij het zwangerschapsID op de lab-aanvraag zal worden afgedrukt als extra code. Omdat er een zwangerschap is aangemaakt, is het mogelijk om eventuele hertests aan de initiële test te koppelen.
- Het laboratorium haalt de gegevens op uit Peridos. Het HL7v2 bericht moet worden aangepast om aan te kunnen geven dat het een zwangere zonder BSN betreft en ook zal het zwangerschapID moeten worden meegegeven. Dit leidt ook tot aanpassingen in de interne workflow van de laboratoria.
- Het laboratorium stuurt de uitslag terug, inclusief het zwangerschapID. Ook dit HL7v2 bericht zal dus aangepast moeten worden.
- De uitslag wordt op de gebruikelijke manier gegenereerd. De zorgverlener ziet deze terug in het overzicht met NIPT uitslagen. De uitslag kan niet worden opgezocht via het zoeken naar een cliënt middels BSN en geboortedatum. Dit zoekscherm wordt uitgebreid met een zoekveld voor het zwangerschapID. Hiermee is het mogelijk om de betreffende zwangerschap op te zoeken en eventueel een aanvraag voor een hertest te doen.

Door bovenstaande workflow te implementeren wordt het mogelijk om zwangeren zonder BSN op te nemen in de huidige digitale workflow. Wijzigingen, zowel functioneel als technisch, hebben gevolgen voor de gehele keten VIS – Peridos – LIMS. De gegevens zijn niet te koppelen zijn aan andere zorgonderdelen binnen Peridos.

Bijlage 8. Dataset 'Uitslag NIPT'

NIPT				
Id.	Omschrijving	Keuzelijst	Verplicht	Opmerkingen / formaat
01.	Vrouw ((ex-)zwangere)			
01.01.	Burgerservicenummer		Ja	Geldig BSN
01.02.	Geboortedatum		Ja	dd-mm-jjjj
03.	Verrichting / gebeurtenis			
03.01.15.	Datum uitslag NIPT laboratorium		Ja	dd-mm-jjjj
03.02.	Vigerende à terme datum		Ja	dd-mm-jjjj
20.	NIPT			
20.01.	Consent getekend	JaNee	Ja	
20.02.	Gehanteerde datum bloedafname		Ja	dd-mm-jjjj
20.03.	Datum en tijd aankomst bloed lab			dd-mm-jjjj hh:mm
20.04.	Datum uitslag zwangere			dd-mm-jjjj
20.05.	Resultaat NIPT	NiptUitslag	Ja	
20.06.	Extra toelichting			String 0..1000
20.07.	Keuze ouders NIPT	KeuzeTest	Ja	
20.08.	Foetale fractie			Percentage. Real, 1 decimaal, 0..100
20.09.	Oorspronkelijk resultaat NIPT	NiptUitslag		

Keuzelijst	Code	Omschrijving
JaNee	0	Nee 1 Ja
NiptUitslag	1	Geen aanwijzing voor Trisomie 13, 18 of 21
	2	Aanwijzing voor trisomie 21
	3	Aanwijzing voor trisomie 18
	4	Aanwijzing voor trisomie 13
	7	overige autosomale aneuploidie
	8	structurele chromosoom afwijking (alles anders dan item 7)
	9	Overig (moederlijke afwijking - CNV)
	10	Overig (moederlijke afwijking - mozaïcisme)
	11	Overig (moederlijke afwijking - maligniteit)
	12	Geen resultaat (labtechnisch mislukt divers)
	13	Geen resultaat (labtechnisch mislukt apparatuurstoring)
	14	Geen resultaat (labtechnisch mislukt menselijke fout)
	15	Geen resultaat (door lage foetale fractie)
	16	Niet verricht (hemolytisch)
	17	Niet verricht (transportprobleem)
	18	Niet verricht (te weinig)
	19	Niet verricht (overig)
	20	Geen uitslag (onduidelijk resultaat)
	22	Geen uitslag (onduidelijk resultaat) - hertest
	23	Overig
	24	Geen resultaat - hertest (normale foetale fractie)
	27	Geen resultaat - hertest (lage foetale fractie)
	28	Niet verricht - hertest
	30	Geen resultaat - twee keer lage foetale fractie
	40	Geen uitslag - twee keer onduidelijk resultaat
	50	Geen uitslag - onduidelijk resultaat / niet verricht - tweede hertest
KeuzeTest	1	T21, T18, T13
	2	T21, 18, 13 + nevenbevindingen

.....
M.F. Hitzert | C.G.J.C.A. de Vries | B. Hoebee | A. W. Klein | O. Labots |
W.E. van der Weide | J. Wieringa
.....

RIVM-rapport 2019-0221

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

maart 2020